



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I597065 B

(45)公告日：中華民國 106 (2017) 年 09 月 01 日

(21)申請案號：101120917

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 06 月 11 日

(51)Int. Cl. : A61K47/50 (2017.01)

C07K5/027 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2011/06/10	美國	61/495,771
2011/06/24	美國	61/501,000
2011/07/29	美國	61/513,234
2011/12/05	美國	61/566,935
2012/03/01	美國	61/605,618
2012/03/30	美國	61/618,499

(71)申請人：梅爾莎納醫療公司(美國) MERSANA THERAPEUTICS, INC. (US)  
美國

(72)發明人：尤可費茲基 亞歷克珊卓 YURKOVETSKIY, ALEKSANDR V. (US)；尹茂 YIN, MAO (CN)；勞文吉爾 提摩西 LOWINGER, TIMOTHY B. (US)；湯瑪士 喬沙 THOMAS, JOSHUA D. (US)；漢蒙德 查爾斯 HAMMOND, CHARLES E. (US)；史帝芬森 雪莉 STEVENSON, CHERI A. (US)；博亞克 娜塔亞 BODYAK, NATALYA D. (US)；康隆 派屈克 CONLON, PATRICK R. (US)；甘門羅夫 蒂米翠 GUMEROV, DMITRY R. (US)

(74)代理人：林志剛

(56)參考文獻：

CN 19997401A

US 7790150B2

US 2011/0044967A1

審查人員：張榮興

申請專利範圍項數：24 項 圖式數：8 共 369 頁

(54)名稱

蛋白質－聚合物－藥物共軛體

PROTEIN-POLYMER-DRUG CONJUGATES

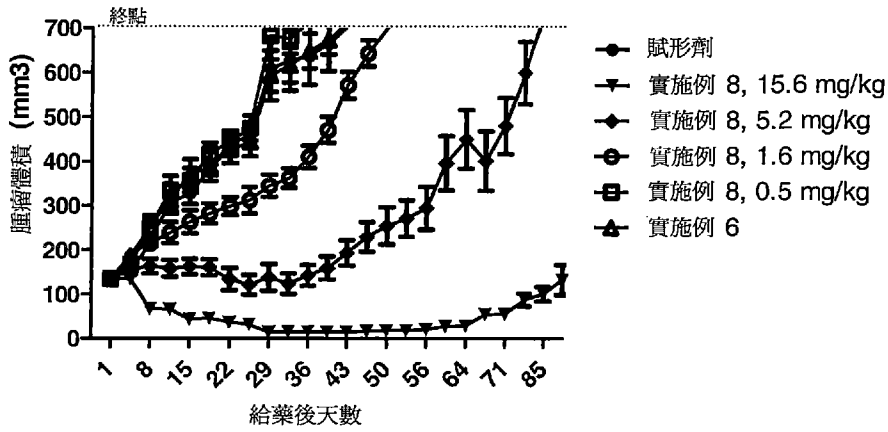
(57)摘要

本發明提供一種藥物共軛體。該共軛體包含蛋白質基辨識分子(PBRM)以及經一或多個-L<sup>D</sup>-D 取代的聚合物載體，該蛋白質基辨識分子係經由 L<sup>P</sup> 連接至該聚合物載體。每次出現時，D 係獨立示分子量 ≤ 5kDa 的治療劑。L<sup>D</sup> 及 L<sup>P</sup> 係分別將治療劑及 PBRM 連接至該聚合物載體的連結子。本發明還揭示了可用於與 PBRM 共軛形成本文所記述之聚合物-藥物-PBRM 共軛體的聚合物支架、包含該共軛體的組成物、彼等之製備方法、以及使用該共軛體或彼等之組成物來治療各種病症的方法。

A drug conjugate is provided herein. The conjugate comprises a protein based recognition-molecule (PBRM) and a polymeric carrier substituted with one or more-L<sup>D</sup>-D, the protein based recognition-molecule being connected to the polymeric carrier by L<sup>P</sup>. Each occurrence of D is independently a therapeutic agent having a molecular weight ≤ 5 kDa. L<sup>D</sup> and L<sup>P</sup> are linkers connecting the therapeutic agent and PBRM to

the polymeric carrier respectively. Also disclosed are polymeric scaffolds useful for conjugating with a PBRM to form a polymer-drug-PBRM conjugate described herein, compositions comprising the conjugates, methods of their preparation, and methods of treating various disorders with the conjugates or their compositions.

指定代表圖：



第1圖

公告本
-----

101年12月10日	修正 補充
------------	----------

## 發明專利說明書

(本申請書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：101120917

※申請日：101年06月11日

※IPC分類：

A61K47/50 (2017.01)

C07K5/027 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

蛋白質-聚合物-藥物共軛體

Protein-polymer-drug conjugates

二、中文發明摘要：

本發明提供一種藥物共軛體。該共軛體包含蛋白質基辨識分子(PBRM)以及經一或多個-L<sup>D</sup>-D取代的聚合物載體，該蛋白質基辨識分子係經由L<sup>P</sup>連接至該聚合物載體。每次出現時，D係獨立示分子量≤5 kDa的治療劑。L<sup>D</sup>及L<sup>P</sup>係分別將治療劑及PBRM連接至該聚合物載體的連結子。本發明還揭示了可用於與PBRM共軛形成本文所記述之聚合物-藥物-PBRM共軛體的聚合物支架、包含該共軛體的組成物、彼等之製備方法、以及使用該共軛體或彼等之組成物來治療各種病症的方法。

### 三、英文發明摘要：

A drug conjugate is provided herein. The conjugate comprises a protein based recognition-molecule (PBRM) and a polymeric carrier substituted with one or more  $-L^D-D$ , the protein based recognition-molecule being connected to the polymeric carrier by  $L^P$ . Each occurrence of D is independently a therapeutic agent having a molecular weight  $\leq 5$  kDa.  $L^D$  and  $L^P$  are linkers connecting the therapeutic agent and PBRM to the polymeric carrier respectively. Also disclosed are polymeric scaffolds useful for conjugating with a PBRM to form a polymer-drug-PBRM conjugate described herein, compositions comprising the conjugates, methods of their preparation, and methods of treating various disorders with the conjugates or their compositions.

四、指定代表圖：

- (一) 本案指定代表圖為：第 ( 1 ) 圖。
- (二) 本代表圖之元件符號簡單說明：無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：無

## 六、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明提供一種藥物共軛體。該共軛體包含蛋白質基辨識分子（PBRM）以及經一或多個 $-L^D-D$ 取代的聚合物載體，該蛋白質基辨識分子係經由 $L^P$ 連接至該聚合物載體。每次出現時，D係獨立示分子量 $\leq 5$  kDa的治療劑。 $L^D$ 及 $L^P$ 係分別將治療劑及PBRM連接至該聚合物載體的連結子。本發明還揭示了可用於與PBRM共軛形成本文所記述之聚合物-藥物-PBRM共軛體的聚合物支架、包含該共軛體的組成物、彼等之製備方法、以及使用該共軛體或彼等之組成物來治療各種病症的方法。

### 相關申請案

本申請案併入下列申請案作為參考，且根據35 USC §119(e)，請求下列申請案之利益及優先權：美國專利申請案號61/495,771（2011年6月10日申請）；61/501,000（2011年6月24日申請）；61/513,234（2011年7月29日申請）；61/566,935（2011年12月5日申請）；61/605,618（2012年3月1日申請）；以及61/618,499（2012年3月30日申請）。此等申請案之內容茲以彼等之整體併入作為參考。

### 【先前技術】

傳統上，醫藥主用係由經口配藥（呈固態丸劑及液劑

的形式) 或呈血管注射劑之小分子所組成。在過去的三十年間，製劑 (亦即，控制藥物遞送之途徑及 / 或速率且令治療劑遞送至需要其的部分) 已變得日益普遍且複雜。雖然如此，有關新療法還有施用彼等之機制的眾多疑問及挑戰仍尚待解決。例如，有許多藥物由於彼等在到達體內之所期望的標靶之前通常會遭到部分降解，或是累積於組織而非標靶，或二者皆有，因此呈現出有限的或是降低的效力及治療效果。

因此，藥物遞送系統領域的課題之一，即在於透過利用生理或化學機制 (或是二者皆使用) 而可穩定藥物並且控制治療劑之活體內轉移的系統，將用藥完整地遞送至身體內的特定目標區域。

抗體-藥物共軛體已進化為標靶特異性的治療劑。對抗各種癌細胞表面抗原的抗體已與不同的細胞毒性劑共軛結合，此等細胞毒性劑係抑制各種基本的細胞標靶，諸如，微管 [美登索類大環化合物 (maytansinoids)、奧瑞斯坦汀 (auristatins)、紫杉烷類：美國專利案號 5,208,020 ; 5,416,064 ; 6,333,410 ; 6,441,163 ; 6,340,701 ; 6,372,738 ; 6,436,931 ; 6,596,757 ; 以及 7,276,497] ; DNA [卡奇黴素 (calicheamicin)、艾黴素 (doxorubicin)、CC-1065 類似物：美國專利案號 5,475,092 ; 5,585,499 ; 5,846,545 ; 6,534,660 ; 6,756,397 ; 以及 6,630,579]。在癌症治療的臨床上，已對抗體與某些此等細胞毒性劑所形成的共軛體積極地進行研究 (Ricart, A.



D., and Tolcher, A. W., 2007, *Nature Clinical Practice*, 4, 245-255 ; Krop et al., 2010, *J Clin. Oncol.*, 28, 2698-2704) 。然而，既存的抗體-藥物共軛體呈現出一些限制。主要的限制在於彼等無法將充分濃度的藥物遞送至標靶位置，因為訂為標靶的抗原數目有限且癌症藥物[如胺甲葉酸 (methotrexate)、道諾黴素 (daunorubicin)、美登素類大環化合物、紫杉烷類、以及長春新鹼]的細胞毒性相對較溫和。為達到顯著細胞毒性的解決手段之一係藉由將大數目的藥物分子直接或間接鍵聯至抗體上。然而，如是經重改造的抗體通常顯示與標靶抗原的受損結合且自血流的清除率快速。因此，有需要對遞送充分濃度之藥物至標靶進行改善以達到該藥物之最大細胞毒性的能力。

#### 【發明內容】

本發明係關於蛋白質-聚合物-藥物共軛體，其係生物可降解的、生物相容性的且呈現出高的載藥量 (drug load) 以及與標靶抗原之強的結合。本發明亦關於聚合物支架 (polymeric scaffold)，其可用於與蛋白質基辨識分子 (PBRM) 共軛結合，而得到蛋白質-聚合物-藥物共軛體。

於一態樣中，本發明係以可用於與 PBRM 共軛的聚合物支架為特徵。該支架包含聚合物載體、一或多個連接至該聚合物載體的  $-L^D-D$ 、以及一或多個連接至聚合物載體之  $L^P$ ，其係適用於將 PBRM 連接至該聚合物載體，其中：

在每次出現時，D 係獨立示分子量  $\leq 5$  kDa 的治療劑；

該聚合物載體係聚縮醛或聚縮酮，

$L^D$  示具有下列結構式的連結子： $\text{---R}^{L1}\text{-C(=O)-L}^{D1}\text{-}\xi\text{---}$ ，而  $R^{L1}$  係連接至該聚合物載體的氧原子且  $L^{D1}$  係連接至 D，而  $\xi$  係示 D 至  $L^{D1}$  的直接或間接的附接，且  $L^D$  含有生物可降解的鍵，因此當該鍵斷裂時，D 以活性的形式自該聚合物載體釋離出，提供其預定的治療效果；

$L^{D1}$  示含羰基的部分體 (moiety)；

$L^P$  係有別於  $L^D$  的連結子且具有下列結構式： $\text{-R}^{L2}\text{-C(=O)-L}^{P1}$ ，而  $R^{L2}$  係連接至該聚合物載體的氧原子且  $L^{P1}$  適於直接或間接連結至 PBRM；

$R^{L1}$  及  $R^{L2}$  各自獨立為不存在、烷基、雜烷基、環烷基、或雜環烷基，且

$L^{P1}$  示含有能夠與 PBRM 之官能基形成共價鍵之官能基的部分體。

該聚合物支架可包括一或多個下列特徵。

$L^P$  係具有下列結構式的連結子： $\text{---R}^{L1}\text{-C(=O)-L}^{D1}\text{-}\xi\text{---L}^{P2}$ ，其中  $L^{P2}$  係含有能夠與 PBRM 之官能基形成共價鍵之官能基的部分體，且  $\xi$  示  $L^{P2}$  至  $L^{D1}$  的直接或間接的附接。

$L^{P1}$  或  $L^{P2}$  的官能基係選自： $\text{-SR}^P$ 、 $\text{-S-S-LG}$ 、順丁烯二醯亞胺基、以及鹵基，其中，LG 係離去基且  $R^P$  示 H 或硫保護基。

$L^{D1}$  包含  $\text{-X-(CH}_2\text{)}_v\text{-C(=O)-}$ ，而 X 係直接連接至

$R^{L1}-C(=O)$ 的羰基，其中 X 示  $CH_2$ 、O、或 NH，且 v 示 1 至 6 的整數。

$L^{P1}$  或  $L^{P2}$  含有生物可降解的鍵。

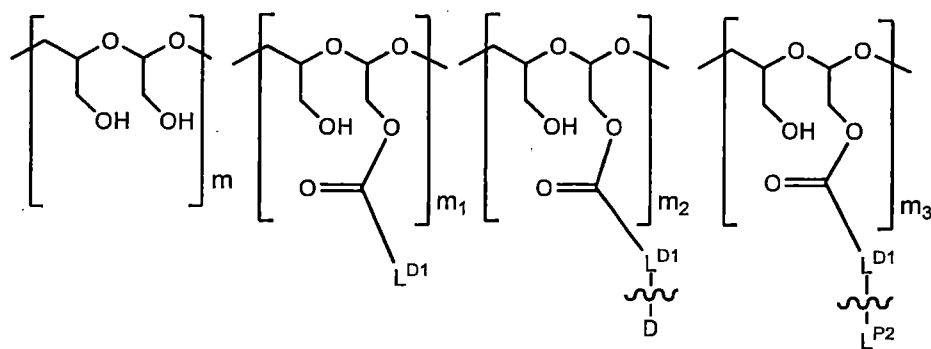
$R^{L1}$  及  $R^{L2}$  各係不存在的。

本發明之支架的聚合物載體係聚縮醛，例如，PHF，其具有在約 2 kDa 至約 300 kDa 範圍內的分子量（亦即，未改性之 PHF 的 MW）。

爲了與分子量爲 40 kDa 或更大（例如，80 kDa 或更大）之 PBRM 共軛，本發明之支架的聚合物載體係聚縮醛，例如，PHF，其具有在約 2 kDa 至約 40 kDa 範圍內（例如，約 6-20 kDa 或約 8-15 kDa）的分子量（亦即，未改性之 PHF 的 MW）。

爲了與分子量爲 200 kDa 或更小（例如，80 kDa 或更小）之 PBRM 共軛，本發明之支架的聚合物載體係聚縮醛，例如，PHF，其具有在約 20 kDa 至約 300 kDa 範圍內（例如，約 40-150 kDa 或約 50-100 kDa）的分子量（亦即，未改性之 PHF 的 MW）。

該支架具有式 (Ia)：



(Ia),

其中：

$m$  示 1 至約 2200 的整數，

$m_1$  示 1 至約 660 的整數，

$m_2$  示 1 至約 300 的整數，

$m_3$  示 1 至約 110 的整數，且

$m$ 、 $m_1$ 、 $m_2$  及  $m_3$  的總和係在約 15 至約 2200 的範圍內。

當式 (Ia) 中的 PHF 具有在約 2 kDa 至約 40 kDa 範圍內的分子量 (亦即， $m$ 、 $m_1$ 、 $m_2$  及  $m_3$  的總和在約 15 至約 300 的範圍內) 時， $m_2$  示 1 至約 40 的整數， $m_3$  示 1 至約 18 的整數，且 / 或  $m_1$  示 1 至約 140 的整數 (例如， $m_1$  係約 1-90)。

當式 (Ia) 中的 PHF 具有在約 6 kDa 至約 20 kDa 範圍內的分子量 (亦即， $m$ 、 $m_1$ 、 $m_2$  及  $m_3$  的總和在約 45 至約 150 的範圍內) 時， $m_2$  示 2 至約 20 的整數， $m_3$  示 1 至約 9 的整數，且 / 或  $m_1$  示 1 至約 75 的整數 (例如， $m_1$  係約 4-45)。

當式 (Ia) 中的 PHF 具有在約 8 kDa 至約 15 kDa 範圍內的分子量 (亦即， $m$ 、 $m_1$ 、 $m_2$  及  $m_3$  的總和在約 60 至約 110 的範圍內) 時， $m_2$  示 2 至約 15 的整數， $m_3$  示 1 至約 7 的整數，且 / 或  $m_1$  示 1 至約 55 的整數 (例如， $m_1$  係約 4-30)。

當式 (Ia) 中的 PHF 具有在約 20 kDa 至約 300 kDa 範圍內的分子量 (亦即， $m$ 、 $m_1$ 、 $m_2$  及  $m_3$  的總和在約 150 至約 2200 的範圍內) 時， $m_2$  示 3 至約 300 的整數，

$m_3$  示 1 至約 110 的整數，且 / 或  $m_1$  示 1 至約 660 的整數（例如， $m_1$  係約 10-250）。

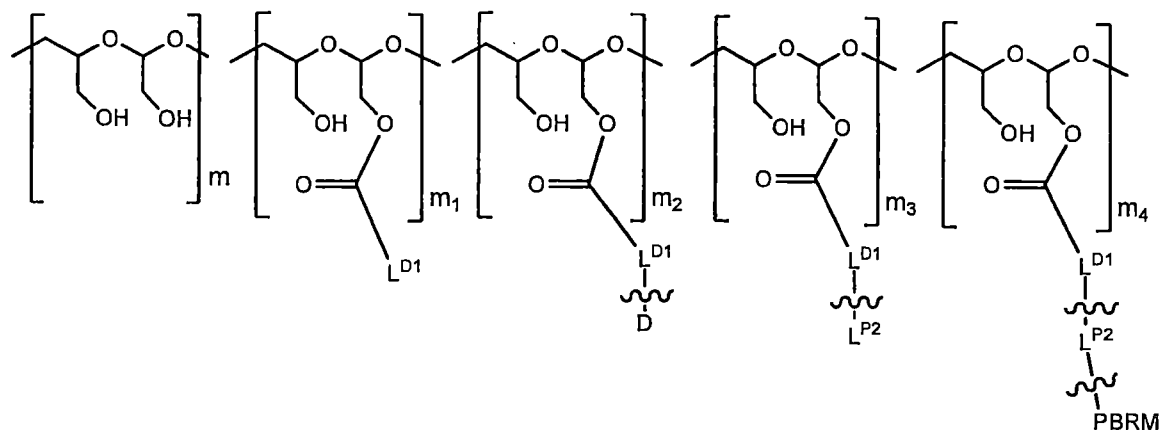
當式 (Ia) 中的 PHF 具有在約 40 kDa 至約 150 kDa 範圍內的分子量（亦即， $m$ 、 $m_1$ 、 $m_2$  及  $m_3$  的總和在約 300 至約 1100 的範圍內）時， $m_2$  示 4 至約 150 的整數， $m_3$  示 1 至約 75 的整數，且 / 或  $m_1$  示 1 至約 330 的整數（例如， $m_1$  係約 15-100）。

當式 (Ia) 中的 PHF 具有在約 50 kDa 至約 100 kDa 範圍內的分子量（亦即， $m$ 、 $m_1$ 、 $m_2$  及  $m_3$  的總和在約 370 至約 740 的範圍內）時， $m_2$  示 5 至約 100 的整數， $m_3$  示 1 至約 40 的整數，且 / 或  $m_1$  示 1 至約 220 的整數（例如， $m_1$  係約 15-80）。

該支架還包含經由  $L^P$  與聚合物載體連接的 PBRM。

有一或多個 PBRMs 連接至一個載藥的聚合物載體上。

該支架（例如，PBRM-聚合物-藥物共軛體）具有式 (Ib)：



其中：

$L^{P^2}$  及 PBRM 之間的  $\xi$  係示 PBRM 至  $L^{P^2}$  之直接或間接的附接，

在每次出現時，PBRM 獨立具有小於 200 kDa 的分子量，

$m$  示 1 至約 2200 的整數，

$m_1$  示 1 至約 660 的整數，

$m_2$  示 3 至約 300 的整數，

$m_3$  示 0 至約 110 的整數，

$m_4$  示 1 至約 60 的整數，且

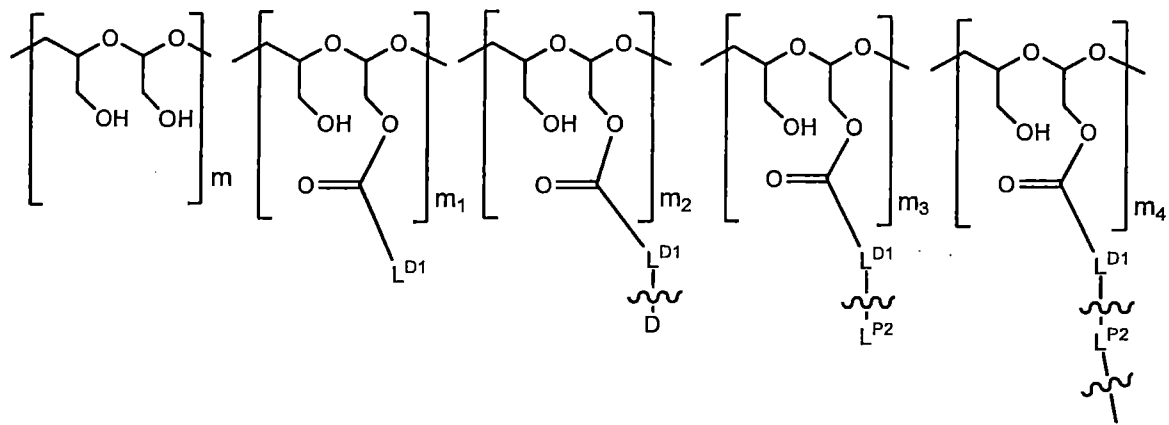
$m$ 、 $m_1$ 、 $m_2$ 、 $m_3$  及  $m_4$  的總和在約 150 至約 2200 的範圍內。

於式 (Ib) 中， $m_1$  示約 10 至約 660 的整數（例如，約 10-250）。

當式 (Ib) 中的 PHF 具有在 40 kDa 至 150 kDa 範圍內的分子量（亦即， $m$ 、 $m_1$ 、 $m_2$ 、 $m_3$  及  $m_4$  的總和在約 300 至約 1100 的範圍內）時， $m_2$  示 4 至約 150 的整數， $m_3$  示 1 至約 75 的整數， $m_4$  示 1 至約 30 的整數，且 / 或  $m_1$  示 1 至約 330 的整數（例如， $m_1$  係約 10-330 或約 15-100）。

當式 (Ib) 中的 PHF 具有在約 50 kDa 至約 100 kDa 範圍內的分子量（亦即， $m$ 、 $m_1$ 、 $m_2$ 、 $m_3$  及  $m_4$  的總和在約 370 至約 740 的範圍內）時， $m_2$  示 5 至約 100 的整數， $m_3$  示 1 至約 40 的整數， $m_4$  示 1 至約 20 的整數，且 / 或  $m_1$  示 1 至約 220 的整數（例如， $m_1$  係約 15-80）。

此外或另外，有一或多個載藥的聚合物載體連結至一個 PBRM 上。該支架（例如，PBRM-聚合物-藥物共軛體）包含分子量大於 40 kDa 的 PBRM 以及一或多個連結至 PBRM 上之載 D 的聚合物載體，其中，各載 D 的聚合物載體獨立具有式 (Ic)：



其中：

附接至  $L^{P2}$  的終端  $\sim$  係示  $L^{P2}$  至 PBRM 之直接或間接的附接，使得載 D 之聚合物載體連接至 PBRM 上，

$m$  示 1 至 300 的整數，

$m_1$  示 1 至 140 的整數，

$m_2$  示 1 至 40 的整數，

$m_3$  示 0 至 18 的整數，

$m_4$  示 1 至 10 的整數，且

$m$ 、 $m_1$ 、 $m_2$ 、 $m_3$  及  $m_4$  的總和在約 15 至約 300 的範圍內；先決條件為：附接於 PBRM 上之  $L^{P2}$  的總數為 10 或更小。

在式 (Ic) 中， $m_1$  示 1 至約 120 的整數（例如，約

1-90) , 且 / 或  $m_3$  示 1 至約 10 的整數 ( 例如 , 約 1-8 ) 。

當式 ( Ic ) 中的 PHF 具有在約 6 kDa 至約 20 kDa 範圍內的分子量 ( 亦即 ,  $m$ 、 $m_1$ 、 $m_2$ 、 $m_3$  及  $m_4$  的總和在約 45 至約 150 的範圍內 ) 時 ,  $m_2$  示 2 至約 20 的整數 ,  $m_3$  示 1 至約 9 的整數 , 且 / 或  $m_1$  示 1 至約 75 的整數 ( 例如 ,  $m_1$  係約 4-45 ) 。

當式 ( Ic ) 中的 PHF 具有在約 8 kDa 至約 15 kDa 範圍內的分子量 ( 亦即 ,  $m$ 、 $m_1$ 、 $m_2$ 、 $m_3$  及  $m_4$  的總和在約 60 至約 110 的範圍內 ) 時 ,  $m_2$  示 2 至約 15 的整數 ,  $m_3$  示 1 至約 7 的整數 , 且 / 或  $m_1$  示 1 至約 55 的整數 ( 例如 ,  $m_1$  係約 4-30 ) 。

在每次出現時 , D 獨立示長春花生物鹼類、奧瑞斯坦汀類、土布立辛類 ( tubulysins )、倍癌黴素 ( duocarmycins )、激酶抑制劑、MEK 抑制劑、KSP 抑制劑、以及彼等的類似物。

$L^D$  示  $-R^{L^1}-C(=O)-X^D-M^{D^1}-Y^D-M^{D^2}-Z^D-M^{D^3}-Q^D-M^{D^4}-$  , 而  $M^{D^4}$  係直接連結至 D , 其中 ,

$X^D$  示  $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^1)-$ 、或不存在 , 其中  $R^1$  示氫 , 脂族、雜脂族、碳環、或雜環烷基部分體 ,  $-C(=O)R^{1B}$ 、 $-C(=O)OR^{1B}$ 、或  $-SO_2R^{1B}$  , 或是  $-N(R^1)-$  示雜環烷基部分體 , 其中 ,  $R^{1B}$  示氫 , 脂族、雜脂族、碳環、或雜環烷基部分體 ;

$Y^D$ 、 $Z^D$ 、以及  $Q^D$  各自獨立為不存在或示選自下列之生物可降解的連結子部分體 :  $-S-S-$ 、 $-C(=O)O-$ 、



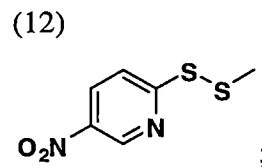
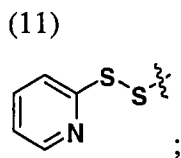
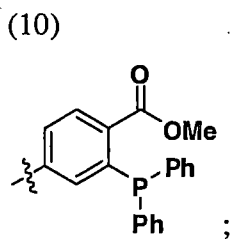
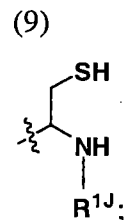
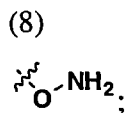
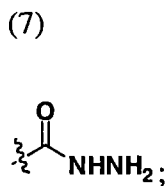
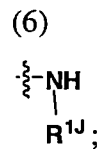
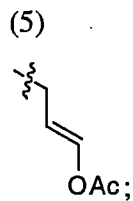
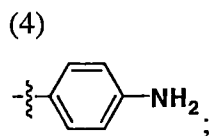
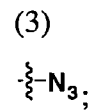
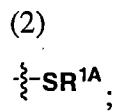
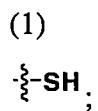
$-C(=O)NR^2-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-NR^2C(=O)-$ 、 $-OC(=O)O-$ 、  
 $-OC(=O)NR^2-$ 、 $-NR^2C(=O)O-$ 、 $-NR^2C(=O)NR^3$ 、 $-C(OR^2)O-$ 、  
 $-C(OR^2)S-$ 、 $-C(OR^2)NR^3-$ 、 $-C(SR^2)O-$ 、 $-C(SR^2)S-$ 、  
 $-C(SR^2)NR^3-$ 、 $-C(NR^2R^3)O-$ 、 $-C(NR^2R^3)S-$ 、  
 $-C(NR^2R^3)NR^4-$ 、 $-C(=O)S-$ 、 $-SC(=O)-$ 、 $-SC(=O)S-$ 、  
 $-OC(=O)S-$ 、 $-SC(=O)O-$ 、 $-C(=S)S-$ 、 $-SC(=S)-$ 、 $-OC(=S)-$ 、  
 $-C(=S)O-$ 、 $-SC(=S)O-$ 、 $-OC(=S)S-$ 、 $-OC(=S)O-$ 、  
 $-SC(=S)S-$ 、 $-C(=NR^2)O-$ 、 $-C(=NR^2)S-$ 、 $-C(=NR^2)NR^3-$ 、  
 $-OC(=NR^2)-$ 、 $-SC(=NR^2)-$ 、 $-NR^3C(=NR^2)-$ 、 $-NR^2SO_2-$ 、  
 $-NR^2NR^3-$ 、 $-C(=O)NR^2NR^3-$ 、 $-NR^2NR^3C(=O)-$ 、  
 $-OC(=O)NR^2NR^3-$ 、 $-NR^2NR^3C(=O)O-$ 、 $-C(=S)NR^2NR^3-$ 、  
 $-NR^2NR^3C(=S)-$ 、 $-C(=NR^4)NR^2NR^3-$ 、 $-NR^2NR^3C(=NR^4)-$ 、  
 $-O(N=CR^3)-$ 、 $-(CR^3=N)O-$ 、 $-C(=O)NR^2-(N=CR^3)-$ 、  
 $-(CR^3=N)-NR^2C(=O)-$ 、 $-SO_3-$ 、 $-NR^2SO_2NR^3-$ 、 $-SO_2NR^2-$ 、

以及聚醯胺，其中，在每次出現時， $R^2$ 、 $R^3$  及  $R^4$  各自獨立示氫或脂族、雜脂族、碳環、或雜環的部分體，或是在每次出現時， $-NR^2-$ 或 $-NR^2NR^3-$ 各自示雜環烷基部分體；且

$M^{D1}$ 、 $M^{D2}$ 、 $M^{D3}$ 、及  $M^{D4}$  各自獨立為不存在或示非生物可降解的連結子部分體，選自：烷基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯基、雜炔基、碳環部分體、雜環部分體、以及彼等之組合，且  $M^{D1}$ 、 $M^{D2}$  及  $M^{D3}$  各自任意含有一或多個  $-C(=O)-$ ，但是不含有任何上述之生物可降解的連結子部分體；

先決條件為：就各  $L^{D1}$  而言， $X^D$ 、 $Y^D$ 、 $Z^D$ 、及  $Q^D$  中至少有一者非為不存在的。

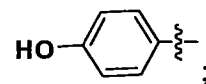
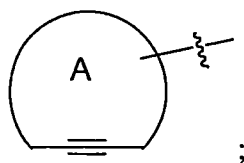
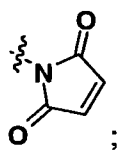
當未連接至 PBRM 時，各  $\text{---}L^{D1}\text{---}\text{---}L^{P2}$  係獨立包含終端基  $W^P$ ，其中各  $W^P$  獨立示：



(13)

(14)

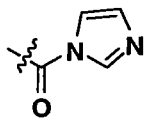
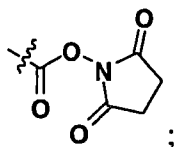
(15)



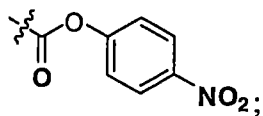
(16)

(17)

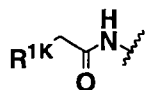
(18)



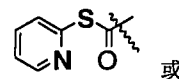
(19)



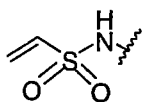
(20)



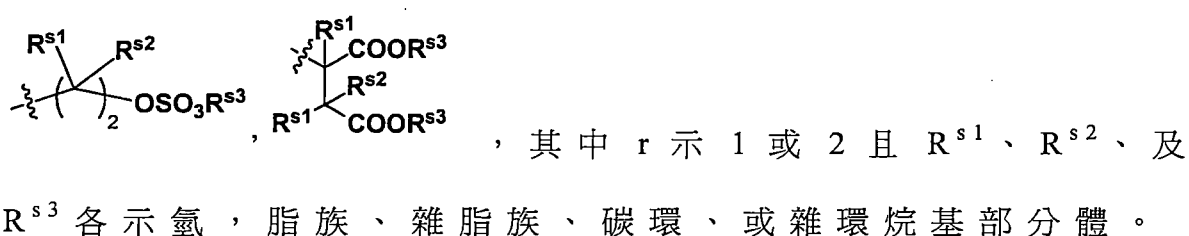
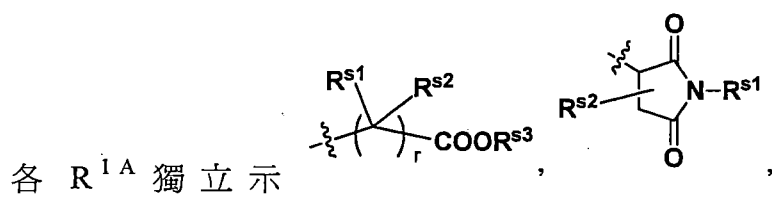
(21)



(22)



其中， $R^{1K}$  示離去基（例如，鹵離子或  $RC(O)O^-$ ，其中  $R$  示氫，脂族、雜脂族、碳環、或雜環烷基部分體）； $R^{1A}$  示硫保護基；且環  $A$  示環烷基或雜環烷基，而  $R^{1J}$  示氫，脂族、雜脂族、碳環、或雜環烷基部分體。



當連接至 PBRM 時，各  $-L^{D1}-L^{P2}$  獨立示

$-X^P-M^{P1}-Y^P-M^{P2}-Z^P-M^{P3}-Q^P-M^{P4}-$ ，而  $X^P$  係直接連接至  $R^{L1}-C(=O)$  的羰基上且  $M^{P4}$  係直接連接至 PBRM 上，其中，

$X^P$  示  $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^1)-$ 、或是不存在，其中  $R^1$  示氫，脂族、雜脂族、碳環、或雜環烷基部分體， $-C(=O)R^{1B}$ ， $-C(=O)OR^{1B}$ ，或  $-SO_2R^{1B}$ ，或是  $-N(R^1)-$  示雜環烷基部分體，其中  $R^{1B}$  示氫，脂族、雜脂族、碳環、或雜環烷基部分體；

$Y^P$ 、 $Z^P$ 、以及  $Q^P$  各自獨立為不存在或示生物可降解的連結子部分體，選自： $-S-S-$ 、 $C(=O)O-$ 、 $-C(=O)NR^2-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-NR^2C(=O)-$ 、 $-OC(=O)O-$ 、 $-OC(=O)NR^2-$ 、 $-NR^2C(=O)O-$ 、 $-NR^2C(=O)NR^3$ 、 $-C(OR^2)O-$ 、 $-C(OR^2)S-$ 、 $-C(OR^2)NR^3-$ 、 $-C(SR^2)O-$ 、 $-C(SR^2)S-$ 、 $-C(SR^2)NR^3-$ 、 $-C(NR^2R^3)O-$ 、 $-C(NR^2R^3)S-$ 、 $-C(NR^2R^3)NR^4-$ 、 $-C(=O)S-$ 、 $-SC(=O)-$ 、 $-SC(=O)S-$ 、 $-OC(=O)S-$ 、 $-SC(=O)O-$ 、 $-C(=S)S-$ 、 $-SC(=S)-$ 、 $-OC(=S)-$ 、 $-C(=S)O-$ 、 $-SC(=S)O-$ 、 $-OC(=S)S-$ 、 $-OC(=S)O-$ 、 $-SC(=S)S-$ 、 $-C(=NR^2)O-$ 、 $-C(=NR^2)S-$ 、 $-C(=NR^2)NR^3-$ 、 $-OC(=NR^2)-$ 、 $-SC(=NR^2)-$ 、 $-NR^3C(=NR^2)-$ 、 $-NR^2SO_2-$ 、 $-NR^2NR^3-$ 、 $-C(=O)NR^2NR^3-$ 、 $-NR^2NR^3C(=O)-$ 、 $-OC(=O)NR^2NR^3-$ 、 $-NR^2NR^3C(=O)O-$ 、 $-C(=S)NR^2NR^3-$ 、 $-NR^2NR^3C(=S)-$ 、 $-C(=NR^4)NR^2NR^3-$ 、 $-NR^2NR^3C(=NR^4)-$ 、 $-O(N=CR^3)-$ 、 $-(CR^3=N)O-$ 、 $-C(=O)NR^2-(N=CR^3)-$ 、 $-(CR^3=N)-NR^2C(=O)-$ 、 $-SO_3-$ 、 $-NR^2SO_2NR^3-$ 、 $-SO_2NR^2-$ 、以及聚醯胺，其中，在每次出現時， $R^2$ 、 $R^3$  及  $R^4$  各自獨立示氫或脂族、雜脂族、碳環、或雜環的部分體，或是在每次出現時， $-NR^2-$  或  $-NR^2NR^3-$  各自示雜環烷基部分體；且

$M^{P1}$ 、 $M^{P2}$ 、 $M^{P3}$ 、及  $M^{P4}$  各自獨立為不存在或示非生物可降解的連結子部分體，選自：烷基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯基、雜炔基、碳環部分體、雜環基部分體、以及彼等之組合，且  $M^{P1}$ 、 $M^{P2}$ 、及  $M^{P3}$  各自任意含有一或多個  $-(C=O)-$ ，但不含有任何前述之生物可降解的連結子

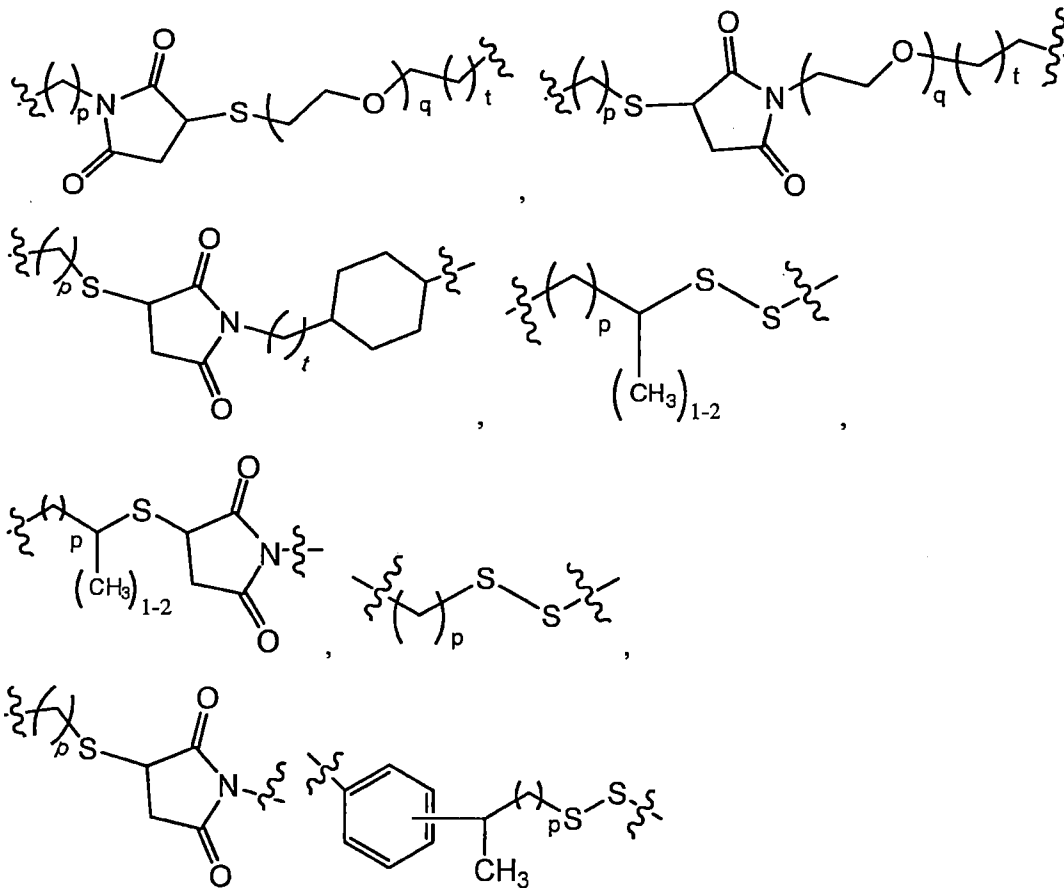
部分體；

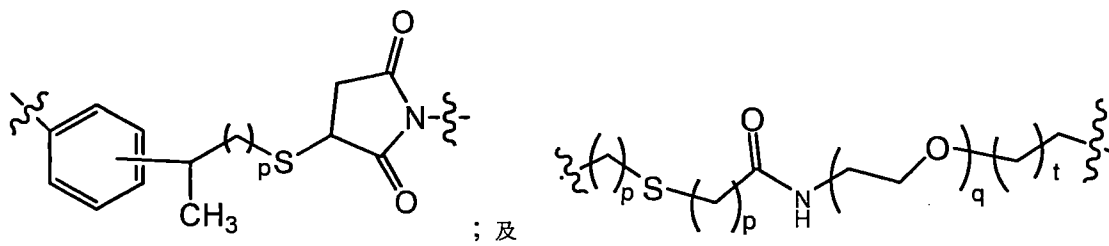
先決條件為：就各個連結至 PBRM 的  $\text{---L}^{\text{D1}}\text{---}\{\text{---L}^{\text{P2}}\}$  而言， $\text{X}^{\text{P}}$ 、 $\text{Y}^{\text{P}}$ 、 $\text{Z}^{\text{P}}$ 、及  $\text{Q}^{\text{P}}$  中至少有一者非為不存在的。

$\text{M}^{\text{D1}}$  及  $\text{M}^{\text{P1}}$  各自獨立示  $\text{C}_{1-6}$  烷基或  $\text{C}_{1-6}$  雜烷基。

$\text{M}^{\text{D2}}$ 、 $\text{M}^{\text{D3}}$ 、 $\text{M}^{\text{D4}}$ 、 $\text{M}^{\text{P2}}$ 、 $\text{M}^{\text{P3}}$ 、及  $\text{M}^{\text{P4}}$  各自獨立為不存在的、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、環烷基、雜烷基、雜環烷基、或彼等之組合。

$\text{---L}^{\text{D1}}\text{---}\{\text{---L}^{\text{P2}}\}$  在各  $\text{---L}^{\text{D1}}\text{---}\{\text{---L}^{\text{P2}}\}$  中， $\text{M}^{\text{P2}}$  及  $\text{M}^{\text{P3}}$  中最多有一者具有下列結構：





其中， $q$  示 0 至 12 的整數且  $p$  及  $t$  各自獨立示 0 至 3 的整數。

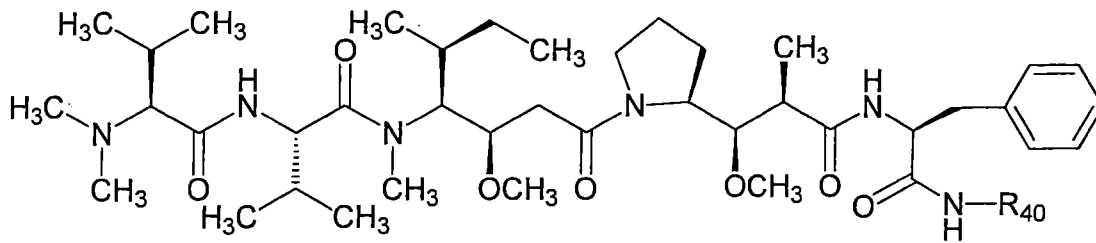
製備前文所記載之支架的方法亦在本發明的範圍內。該方法包含：提供經一或多個  $-L^D-D$  及一或多個

$-R^{L1}-C(=O)-L^{D1}$  所取代的聚合物載體，並且令該聚合物載體與含有  $L^{P2}$  部分體的化合物反應，產生申請專利範圍第 2 項之支架，其包含經一或多個  $-L^D-D$  及一或多個

$\text{---}R^{L1}-C(=O)-L^{D1}\text{---}\xi\text{---}L^{P2}$  所取代的聚合物載體。另外，該方法包含：提供經一或多個  $\text{---}R^{L1}-C(=O)-L^{D1}\text{---}\xi\text{---}L^{P2}$  及一或多個

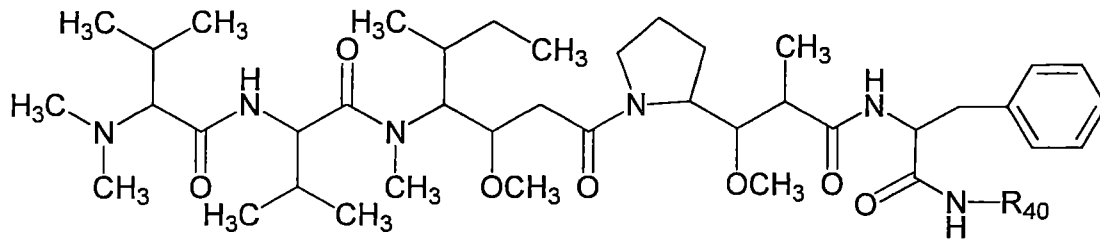
$-R^{L1}-C(=O)-L^{D1}$  所取代的聚合物載體，並且令該聚合物載體與能夠和  $-R^{L1}-C(=O)-L^{D1}$  形成共價鍵之含 D 官能基反應，產生申請專利範圍第 2 項之支架，其包含同時經一或多個  $-L^D-D$  及一或多個  $\text{---}R^{L1}-C(=O)-L^{D1}\text{---}\xi\text{---}L^{P2}$  所取代的聚合物載體。

本發明之特徵亦在於式 (XII) 或 (XIIa) 所示之化合物：



(XII)

或

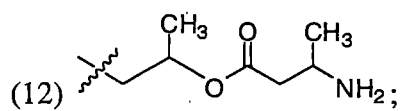
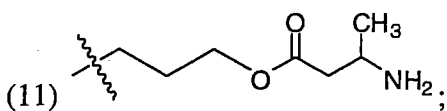
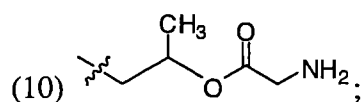
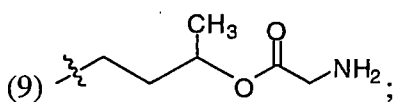
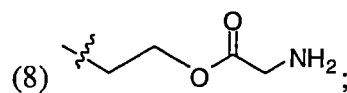
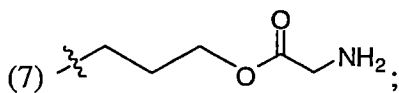
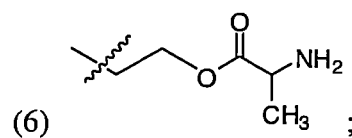
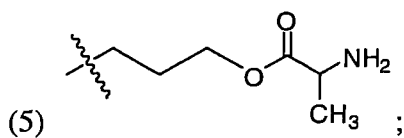
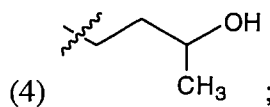
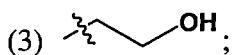
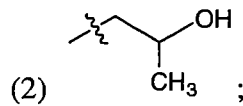
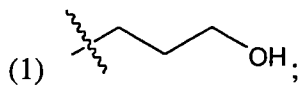


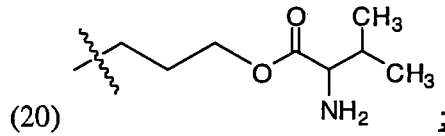
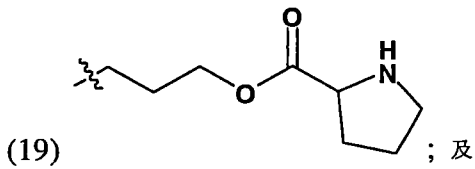
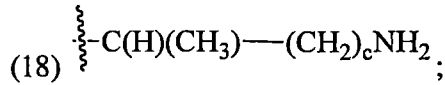
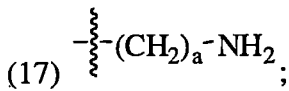
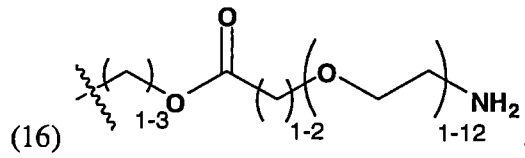
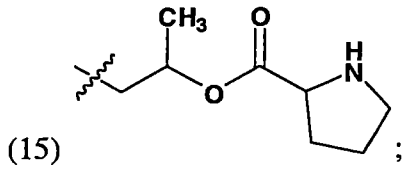
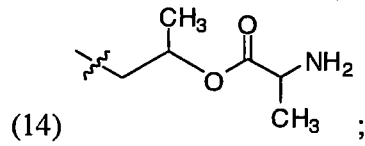
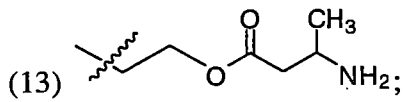
(XIIa)

或是彼等之藥學上可接受的鹽類，

其中，

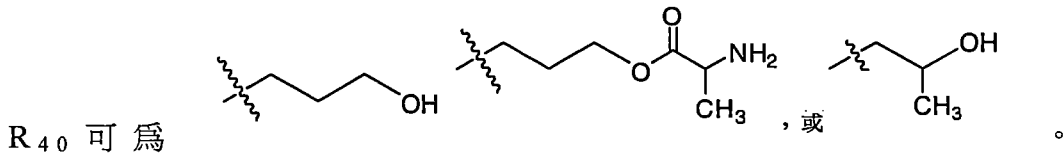
R<sub>40</sub> 係選自：





a 示 1 至 6 的 整 數 ； 且

c 示 0 至 3 的 整 數 。



於 另 一 態 樣 中 ， 本 發 明 之 特 徵 係 在 於 可 用 於 同 時 與 蛋 白 質 基 之 辨 識 分 子 ( PBRM ) 及 治 療 劑 ( D ) 共 軛 的 聚 合 物 支 架 。 該 支 架 ( 亦 即 ， 不 含 任 何 D 者 ) 包 含 ； 聚 合 物 載 體 、 一 或 多 個 連 接 至 聚 合 物 載 體 的 L<sup>P</sup> ( 其 適 於 將 PBRM 連 接 至 聚 合 物 載 體 上 ) 、 以 及 一 或 多 個 經 由 R<sup>L1</sup> 連 接 至 聚 合 物 載 體 上 的 -R<sup>L1</sup>-C(=O)-L<sup>D1</sup> ， 其 中 ；

該 聚 合 物 載 體 係 聚 縮 醛 或 聚 縮 酮 ，

R<sup>L1</sup> 係 連 接 至 聚 合 物 載 體 的 氧 原 子 上 ，

L<sup>D1</sup> 係 適 於 將 D 分 子 連 結 至 聚 合 物 載 體 上 的 連 結 子 ，

其 中 ， 在 每 次 出 現 時 ， D 獨 立 示 分 子 量 ≤ 5 kDa 的 治 療



劑；

$L^P$  示異於  $-R^{L1}-C(=O)-L^{D1}$  的連結子，且具有結構：  
 $-R^{L2}-C(=O)-L^{P1}$ ， $R^{L2}$  係連接至聚合物載體的氧原子上且  
 $L^{P1}$  適於連接至 PBRM 上；

$R^{L1}$  及  $R^{L2}$  各自獨立為不存在的、烷基、雜烷基、環  
 烷基、或雜環烷基；

$L^{D1}$  示含有能夠與 D 之官能基形成共價鍵之官能基的  
 部分體，且

$L^{P1}$  示含有能夠與 PBRM 之官能基形成共價鍵之官能  
 基的部分體。

不含 D 之支架可用於與 PBRM 共軛且 D 可具有一或  
 多個下列特徵。

$L^P$  係具有下列結構之連結子： $\text{---}R^{L1}-C(=O)-L^{D1}-\xi-L^{P2}$ ，  
 其中  $L^{P2}$  係含有能夠與 PBRM 之官能基形成共價鍵之官能  
 基的部分體，且  $\xi$  示  $L^{P2}$  至  $L^{D1}$  之直接或間接的附接。

$L^{P1}$  或  $L^{P2}$  之官能基係選自： $-SR^P$ 、 $-S-S-LG$ 、順丁烯  
 二醯亞胺基、以及鹵基，其中，LG 係離去基且  $R^P$  示 H 或  
 硫保護基。

$L^{D1}$  包含  $-X-(CH_2)_v-C(=O)-$ ，而 X 係直接連接至  
 $R^{L1}-C(=O)$  的羰基，其中 X 示  $CH_2$ 、O、或 NH，且 v 示 1  
 至 6 的整數。

$L^{P1}$  或  $L^{P2}$  含有生物可降解的鍵。

$R^{L1}$  及  $R^{L2}$  各係不存在的。

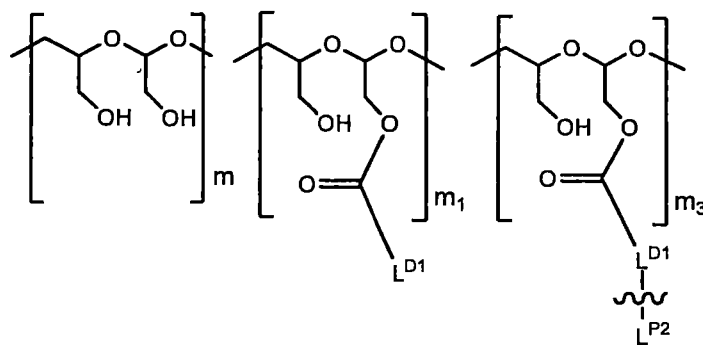
不含 D 之支架的聚合物載體係聚縮醛，例如，PHF，

其具有在約 2 kDa 至約 300 kDa 範圍內的分子量（亦即，未改性之 PHF 的 MW）。

爲了與分子量爲 40 kDa 或更大（例如，80 kDa 或更大）之 PBRM 共軛，不含 D 之支架的聚合物載體係聚縮醛，例如，PHF，其具有在約 2 kDa 至約 40 kDa 範圍內（例如，約 6-20 kDa 或約 8-15 kDa）的分子量（亦即，未改性之 PHF 的 MW）。

爲了與分子量爲 200 kDa 或更小（例如，80 kDa 或更小）之 PBRM 共軛，不含 D 之支架的聚合物載體係聚縮醛，例如，PHF，其具有在約 20 kDa 至約 300 kDa 範圍內（例如，約 40-150 kDa 或約 50-100 kDa）的分子量（亦即，未改性之 PHF 的 MW）。

不含 D 的支架具有式 (Id)：



(Id),

其中：

$m$  示 1 至約 2200 的整數，

$m_1$  示 1 至約 660 的整數，

$m_3$  示 1 至約 110 的整數，且

$m$ 、 $m_1$ 、及  $m_3$  的總和在約 15 至約 2200 的範圍內。

當式 (Id) 內的 PHF 具有在約 2 kDa 至約 40 kDa 範

圍內的分子量（亦即， $m$ 、 $m_1$ 、及  $m_3$  的總和在約 15 至約 300 的範圍內）時， $m_3$  示 1 至約 18 的整數，且 / 或  $m_1$  示 1 至約 140 的整數（例如， $m_1$  係約 2-120）。

當式（Id）內的 PHF 具有在約 6 kDa 至約 20 kDa 範圍內的分子量（亦即， $m$ 、 $m_1$ 、及  $m_3$  的總和在約 45 至約 150 的範圍內）時， $m_3$  示 1 至約 9 的整數，且 / 或  $m_1$  示 1 至約 75 的整數（例如， $m_1$  係約 6-60）。

當式（Id）內的 PHF 具有在約 8 kDa 至約 15 kDa 範圍內的分子量（亦即， $m$ 、 $m_1$ 、及  $m_3$  的總和在約 60 至約 110 的範圍內）時， $m_3$  示 1 至約 7 的整數，且 / 或  $m_1$  示 1 至約 55 的整數（例如， $m_1$  係約 6-45）。

當式（Id）內的 PHF 具有在約 20 kDa 至約 300 kDa 範圍內的分子量（亦即， $m$ 、 $m_1$ 、及  $m_3$  的總和在約 150 至約 2200 的範圍內）時， $m_3$  示 1 至約 110 的整數，且 / 或  $m_1$  示 1 至約 660 的整數（例如， $m_1$  係約 13-550）。

當式（Id）內的 PHF 具有在約 40 kDa 至約 150 kDa 範圍內的分子量（亦即， $m$ 、 $m_1$ 、及  $m_3$  的總和在約 300 至約 1100 的範圍內）時， $m_3$  示 1 至約 75 的整數，且 / 或  $m_1$  示 1 至約 330 的整數（例如， $m_1$  係約 20-250）。

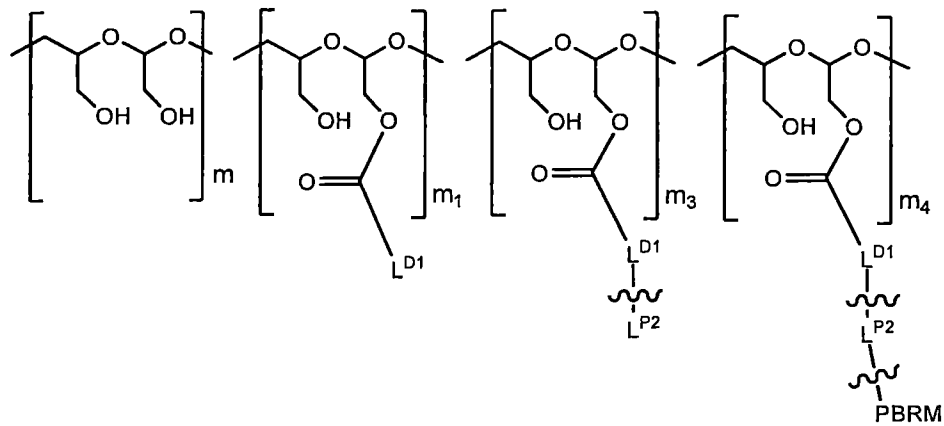
當式（Id）內的 PHF 具有在約 50 kDa 至約 100 kDa 範圍內的分子量（亦即， $m$ 、 $m_1$ 、及  $m_3$  的總和在約 370 至約 740 的範圍內）時， $m_3$  示 1 至約 40 的整數，且 / 或  $m_1$  示 1 至約 220 的整數（例如， $m_1$  係約 20-180）。

不含 D 的支架還包含了經由  $L^P$  連結至聚合物載體的

PBRM。

有一或多個 PBRM 連接至一個不含 D 的聚合物載體上。

不含 D 的支架係具有式 (Ie)：



(Ie),

其中：

$L^{P2}$  及 PBRM 之間的  $\text{---}\xi\text{---}$  係示 PBRM 至  $L^{P2}$  之直接或間接的附接，

PBRM 具有小於 200 kDa 的分子量，

$m$  示 1 至 2200 的整數，

$m_1$  示 1 至 660 的整數，

$m_3$  示 0 至 110 的整數，

$m_4$  示 1 至約 60 的整數，且

$m$ 、 $m_1$ 、 $m_2$ 、 $m_3$  及  $m_4$  的總和在約 150 至約 2200 的範圍內。

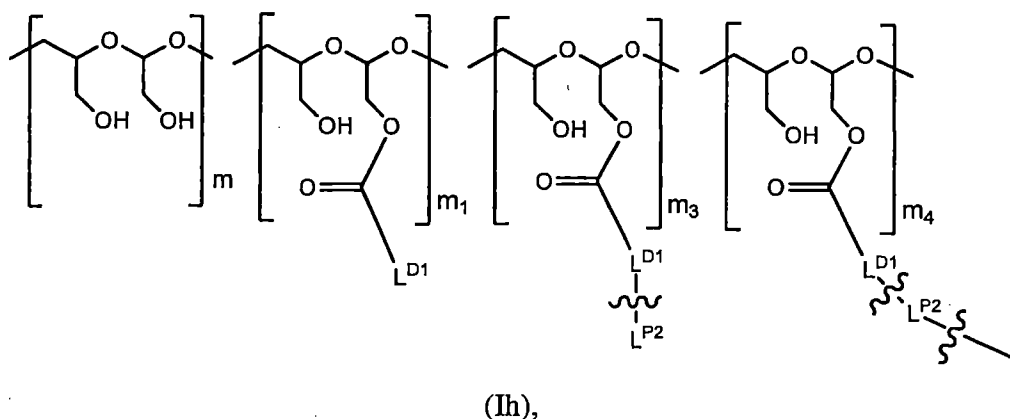
於式 (Ie) 中， $m_1$  示約 10 至約 660 的整數（例如，約 14-550）。

當式 (Ie) 內的 PHF 具有在約 40 kDa 至約 150 kDa 範圍內的分子量（亦即， $m$ 、 $m_1$ 、 $m_3$  及  $m_4$  的總和在約

300 至約 1100 的範圍內) 時,  $m_3$  示 1 至約 75 的整數,  $m_4$  示 1 至約 30 的整數, 且 / 或  $m_1$  示 1 至約 330 的整數 (例如,  $m_1$  係約 20-250)。

當式 (Ie) 內的 PHF 具有在約 50 kDa 至約 100 kDa 範圍內的分子量 (亦即,  $m$ 、 $m_1$ 、 $m_3$  及  $m_4$  的總和在約 370 至約 740 的範圍內) 時,  $m_3$  示 1 至約 40 的整數,  $m_4$  示 1 至約 20 的整數, 且 / 或  $m_1$  示 1 至約 220 的整數 (例如,  $m_1$  係約 20-180)。

此外或另外, 有一或多個不含的聚合物載體連接至一個 PBRM 上。支架包含分子量大於 40 kDa 的 PBRM 以及連結至 PBRM 之一或多個聚合物載體, 其中, 各個聚合物載體獨立具有式 (Ih) :



其中 :

附接至  $L^{P2}$  之終端 示  $L^{P2}$  至 PBRM 之直接或間接的附接, 使得載 D 之聚合物載體連接至 PBRM 上,

$m$  示 1 至 300 的整數,

$m_1$  示 1 至 140 的整數,

$m_3$  示 0 至 18 的整數,

$m_4$  示 1 至 10 的整數，且

$m$ 、 $m_1$ 、 $m_3$  及  $m_4$  的總和在約 15 至約 300 的範圍內；  
先決條件為：附接於 PBRM 上之  $L^{P2}$  的總數為 10 或更  
小。

在式 (Ih) 中， $m_1$  示 2 至約 130 的整數（例如，約 3-120），且 / 或  $m_3$  示 1 至約 10 的整數（例如，約 1-8）。

當式 (Ih) 內的 PHF 具有在約 6 kDa 至約 20 kDa 範圍內的分子量（亦即， $m$ 、 $m_1$ 、 $m_3$ 、及  $m_4$  的總和在約 45 至約 150 的範圍內）時， $m_3$  示 1 至約 9 的整數，且 / 或  $m_1$  示 6 至約 75 的整數（例如， $m_1$  係約 7-60）。

當式 (Ih) 內的 PHF 具有在約 8 kDa 至約 15 kDa 範圍內的分子量（亦即， $m$ 、 $m_1$ 、 $m_3$ 、及  $m_4$  的總和在約 60 至約 110 的範圍內）時， $m_3$  示 1 至約 7 的整數，且 / 或  $m_1$  示 6 至約 55 的整數（例如， $m_1$  係約 7-45）。

本文所用之「聚合物支架」或簡化之「支架」與「共軛體」係可互用的，當支架係包含一或多個 PBRM 及一或多個 D 分子時。

於又另一態樣中，本發明涵蓋一共軛體，其包含：聚合物載體、一或多個連接至聚合物載體的  $-L^D-D$ 、以及經由  $L^P$  連接至聚合物載體之蛋白質基辨識分子（PBRM），其中：

在每次出現時，D 獨立示治療劑（例如，藥物），分子量  $\leq 5$  kDa；

聚合物載體係聚縮醛或聚縮酮，

$L^D$  示具有下列結構之連結子：

$-R^{L1}-C(=O)-X^D-M^{D1}-Y^D-M^{D2}-Z^D-M^{D3}-Q^D-M^{D4}-$ ，而  $R^{L1}$  係連接至聚合物載體的氧原子上且  $M^{D4}$  係連接至 D；

$L^P$  係具有下列結構之連結子：

$-R^{L2}-C(=O)-X^P-M^{P1}-Y^P-M^{P2}-Z^P-M^{P3}-Q^P-M^{P4}-$ ，而  $R^{L2}$  係連接至聚合物載體的氧原子上且  $M^{P4}$  係連接至蛋白質基辨識分子；

$R^{L1}$  及  $R^{L2}$  各自獨立為不存在的、烷基、環烷基、雜烷基、或雜環烷基；

$X^D$  及  $X^P$  各自獨立示  $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^1)-$ 、或是不存在，其中， $R^1$  示氫，脂族、雜脂族、碳環、或雜環烷基部分體， $-C(=O)R^{1B}$ 、 $-C(=O)OR^{1B}$ 、 $-SO_2R^{1B}$  或是  $-N(R^1)-$  示雜環烷基部分體，其中， $R^{1B}$  示氫，脂族、雜脂族、碳環、或雜環烷基部分體；

各  $Y^D$ 、 $Y^P$ 、 $Z^D$ 、 $Z^P$ 、 $Q^D$ 、及  $Q^P$  獨立為不存在或示生物可降解的連結子部分體，選自： $-S-S-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)NR^2-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-NR^2C(=O)-$ 、 $-OC(=O)O-$ 、 $-OC(=O)NR^2-$ 、 $-NR^2C(=O)O-$ 、 $-NR^2C(=O)NR^3$ 、 $-C(OR^2)O-$ 、 $-C(OR^2)S-$ 、 $-C(OR^2)NR^3-$ 、 $-C(SR^2)O-$ 、 $-C(SR^2)S-$ 、 $-C(SR^2)NR^3-$ 、 $-C(NR^2R^3)O-$ 、 $-C(NR^2R^3)S-$ 、 $-C(NR^2R^3)NR^4-$ 、 $-C(=O)S-$ 、 $-SC(=O)-$ 、 $-SC(=O)S-$ 、 $-OC(=O)S-$ 、 $-SC(=O)O-$ 、 $-C(=S)S-$ 、 $-SC(=S)-$ 、 $-OC(=S)-$ 、 $-C(=S)O-$ 、 $-SC(=S)O-$ 、 $-OC(=S)S-$ 、 $-OC(=S)O-$ 、 $-SC(=S)S-$ 、 $-C(=NR^2)O-$ 、 $-C(=NR^2)S-$ 、 $-C(=NR^2)NR^3-$ 、

$-\text{OC}(=\text{NR}^2)-$ 、 $-\text{SC}(=\text{NR}^2)-$ 、 $-\text{NR}^3\text{C}(=\text{NR}^2)-$ 、 $-\text{NR}^2\text{SO}_2-$ 、  
 $-\text{NR}^2\text{NR}^3-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^2\text{NR}^3-$ 、 $-\text{NR}^2\text{NR}^3\text{C}(=\text{O})-$ 、  
 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^2\text{NR}^3-$ 、 $-\text{NR}^2\text{NR}^3\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{NR}^2\text{NR}^3-$ 、  
 $-\text{NR}^2\text{NR}^3\text{C}(=\text{S})-$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^4)\text{NR}^2\text{NR}^3-$ 、 $-\text{NR}^2\text{NR}^3\text{C}(=\text{NR}^4)-$ 、  
 $-\text{O}(\text{N}=\text{CR}^3)-$ 、 $-(\text{CR}^3=\text{N})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^2-(\text{N}=\text{CR}^3)-$ 、  
 $-(\text{CR}^3=\text{N})-\text{NR}^2\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{SO}_3-$ 、 $-\text{NR}^2\text{SO}_2\text{NR}^3-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^2-$ 、  
 以及聚醯胺，其中，在每次出現時， $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 及 $\text{R}^4$ 各自獨立示氫或脂族、雜脂族、碳環、或雜環的部分體，或是在每次出現時， $-\text{NR}^2-$ 或 $-\text{NR}^2\text{NR}^3-$ 各自示雜環烷基部分體；且

$\text{M}^{\text{D}1}$ 、 $\text{M}^{\text{D}2}$ 、 $\text{M}^{\text{D}3}$ 、 $\text{M}^{\text{D}4}$ 、 $\text{M}^{\text{P}1}$ 、 $\text{M}^{\text{P}2}$ 、 $\text{M}^{\text{P}3}$ 、及 $\text{M}^{\text{P}4}$ 各自獨立為不存在或示非生物可降解的連結子部分體，選自：烷基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯基、雜炔基、碳環基團、雜環基部分體、以及彼等之組合，且 $\text{M}^{\text{D}1}$ 、 $\text{M}^{\text{D}2}$ 、 $\text{M}^{\text{D}3}$ 、 $\text{M}^{\text{P}1}$ 、 $\text{M}^{\text{P}2}$ 、及 $\text{M}^{\text{P}3}$ 各自任意含有一或多個 $-(\text{C}=\text{O})-$ ，但不含有任何前述之生物可降解的連結子部分體；

先決條件為：就各 $\text{L}^{\text{D}}$ 而言， $\text{X}^{\text{D}}$ 、 $\text{Y}^{\text{D}}$ 、 $\text{Z}^{\text{D}}$ 、及 $\text{Q}^{\text{D}}$ 中至少有一者非為不存在的，且就各 $\text{L}^{\text{P}}$ 而言， $\text{X}^{\text{P}}$ 、 $\text{Y}^{\text{P}}$ 、 $\text{Z}^{\text{P}}$ 、及 $\text{Q}^{\text{P}}$ 中至少有一者非為不存在的。

共軛體可包括一或多個下列特徵。

聚合物載體可為聚縮醛，例如，PHF。

就各 $\text{L}^{\text{D}}$ 而言，當 $\text{X}^{\text{D}}$ 不存在時， $\text{M}^{\text{D}1}$ 非為不存在的。

就各 $\text{L}^{\text{P}}$ 而言，當 $\text{X}^{\text{P}}$ 不存在時， $\text{M}^{\text{P}1}$ 非為不存在的。

聚合物載體還可經一或多個

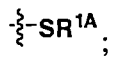


$-R^{L1}-C(=O)-X^D-M^{D1}-Y^D-M^{D2}-W^D$  所取代，其中，各  $W^D$  獨立示：

(1)



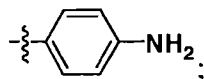
(2)



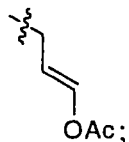
(3)



(4)



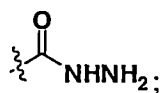
(5)



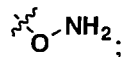
(6)



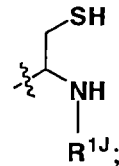
(7)



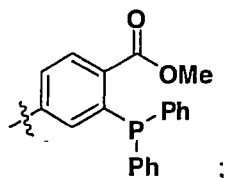
(8)



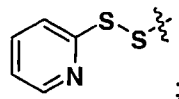
(9)



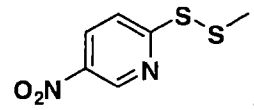
(10)



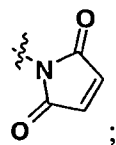
(11)



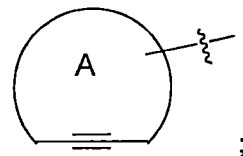
(12)



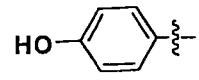
(13)



(14)



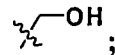
(15)



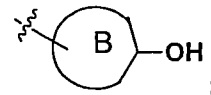
(16)



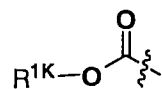
(17)



(18)



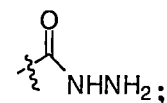
(19)



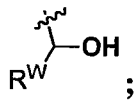
(20)



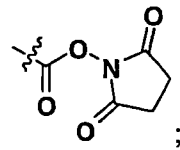
(21)



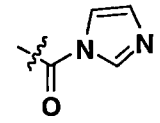
(22)



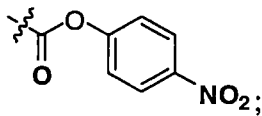
(23)



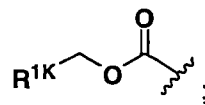
(24)



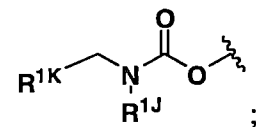
(25)



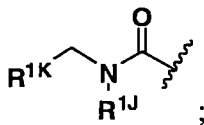
(26)



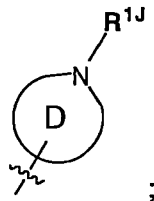
(27)



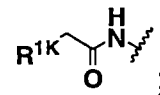
(28)



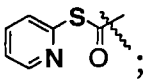
(29)



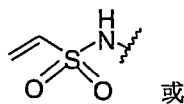
(30)



(31)



(32)



(33)

-COOH

其中， $R^{1A}$  示硫保護基；環 A 及 B 各自獨立示環烷基或雜環烷基； $R^W$  示脂族、雜脂族、碳環或雜環烷基部分體；環 D 示雜環烷基； $R^{1J}$  示氫，脂族、雜脂族、碳環、或雜環烷基部分體；且  $R^{1K}$  示離去基（例如，鹵離子或  $RC(O)O^-$ ，其中 R 示氫，脂族、雜脂族、碳環、或雜環基部分體）。

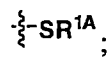
聚合物載體還可經一或多個

$-R^{L2}-C(=O)-X^P-M^{P1}-Y^P-M^{P2}-W^P$  所取代，其中各  $W^P$  獨立示：

(1)



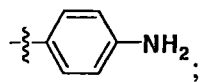
(2)



(3)

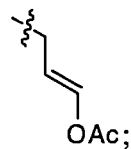


(4)

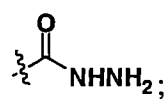


(5)

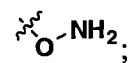
(6)



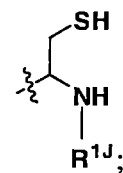
(7)



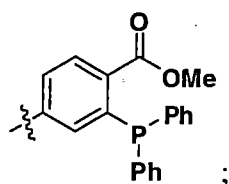
(8)



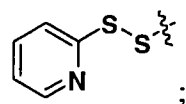
(9)



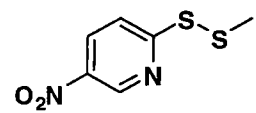
(10)



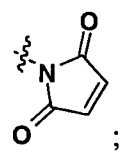
(11)



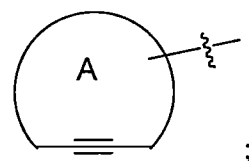
(12)



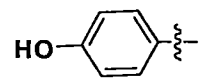
(13)



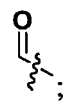
(14)



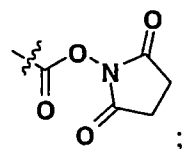
(15)



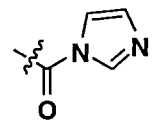
(16)



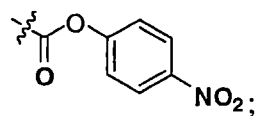
(17)



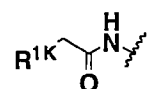
(18)



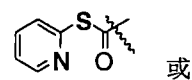
(19)



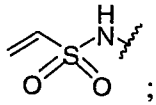
(20)



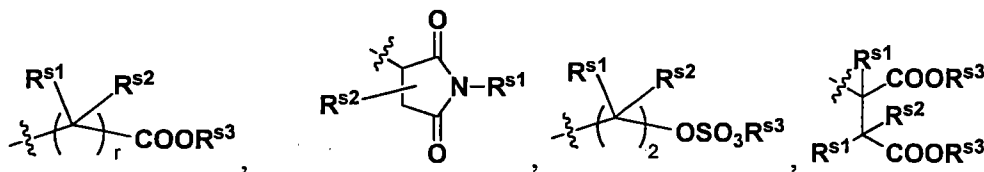
(21)



(22)

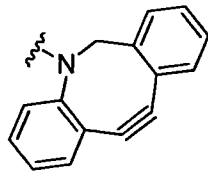


其中， $R^{1K}$  示離去基（例如，鹵離子或  $RC(O)O^-$ ，其中  $R$  示氫，脂族、雜脂族、碳環、或雜環基部分體）； $R^{1A}$  示硫保護基；且環 A 示環烷基或雜環烷基；而  $R^{1J}$  示氫，脂族、雜脂族、碳環、或雜環烷基部分體。例如， $R^{1A}$  示



其中  $r$  示 1 或 2 且  $R^{s1}$ 、 $R^{s2}$ 、及  $R^{s3}$  各示氫，脂族、雜脂族、碳環、或雜環烷基部分體。

環 A 可為  $C_{3-8}$  環烷基或 5-19 員雜環烷基。



環 A 可為

環 B 可為  $C_{3-8}$  環烷基或 3-12 員雜環烷基。

環 D 可為哌嗪基或哌啶基。

$R^{s1}$ 、 $R^{s2}$ 、及  $R^{s3}$  各可為氫或  $C_{1-6}$  烷基。

PBRM 各自獨立示肽、擬肽物、抗體、或抗體片段。

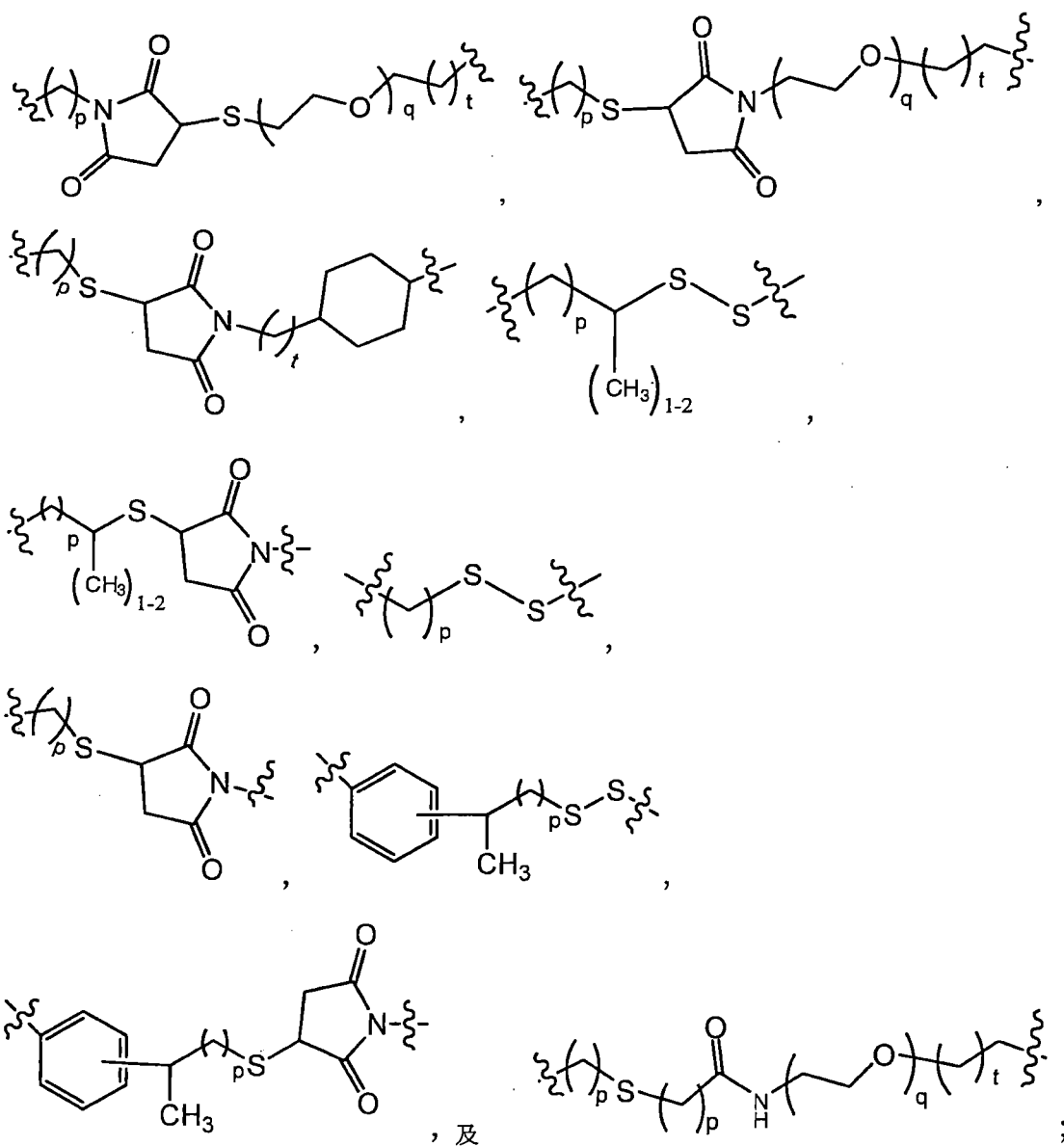
$M^{D1}$  及  $M^{P1}$  各自獨立示  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  雜烷基。

$M^{D2}$ 、 $M^{D3}$ 、 $M^{D4}$ 、 $M^{P2}$ 、 $M^{P3}$ 、及  $M^{P4}$  各自獨立為不存在的、 $C_{1-6}$  烷基、環烷基、雜烷基、雜環烷基、或彼等之組合。

就各  $L^D$  而言， $M^{D2}$ 、 $M^{D3}$ 、及  $M^{D4}$  中至多有二者可為不存在的。

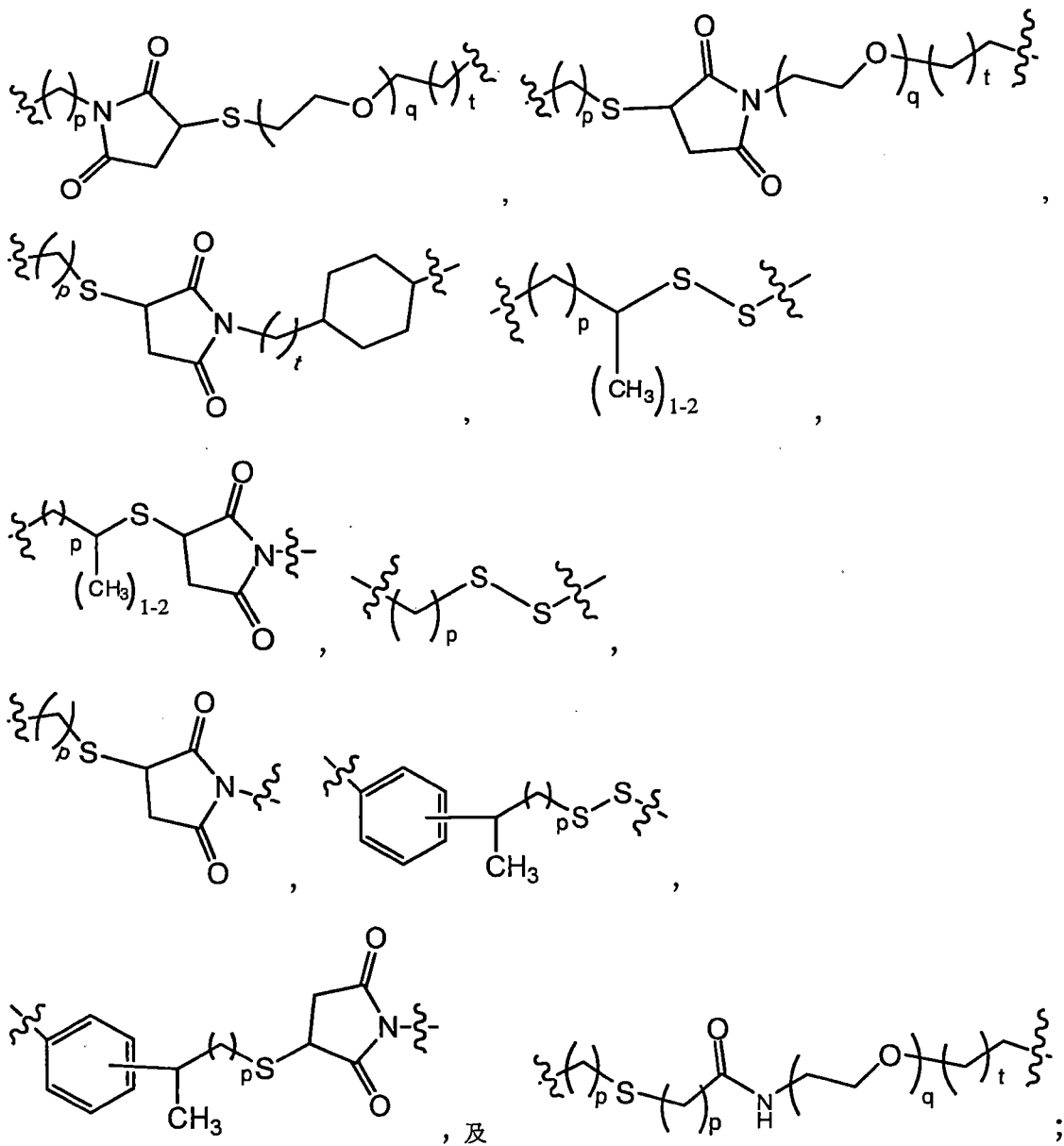
就各  $L^P$  而言， $M^{P2}$ 、 $M^{P3}$ 、及  $M^{P4}$  中至多有二者可為不存在的。

就各  $L^D$  而言， $M^{D2}$  及  $M^{D3}$  中至多有一者可具有下列的結構之一：



其中， $q$  示 0 至 12 的整數且  $p$  及  $t$  各自獨立示 0 至 3 的整數。

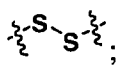
就各  $L^P$  而言， $M^{P2}$  及  $M^{P3}$  中至多有一者可具有下列結構之一：



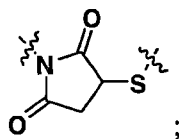
其中， $q$  示 0 至 12 的整數，且  $p$  及  $t$  各自獨立示 0 至 3 的整數。

就各  $L^D$  而言， $-M^{D2}-Z^D-$ 、 $-Z^D-M^{D3}-$ 、 $-Z^D-M^{D2}$  及  $-M^{D3}-Z^D-$  各自獨立具有下列結構之一：

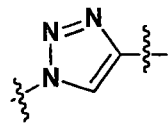
(1)



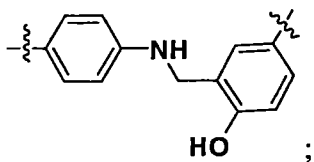
(2)



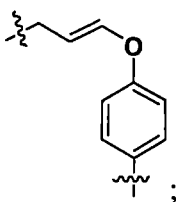
(3)



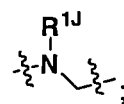
(4)



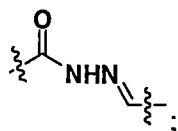
(5)



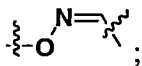
(6)



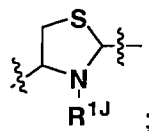
(7)



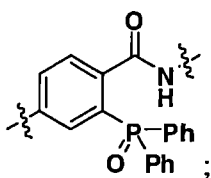
(8)



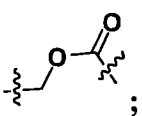
(9)



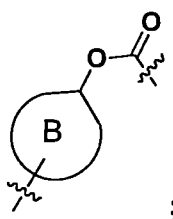
(10)



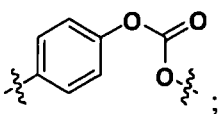
(11)



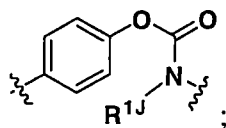
(12)



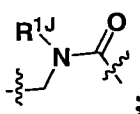
(13)



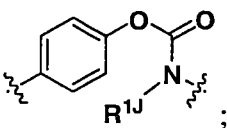
(14)



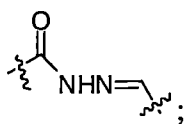
(15)



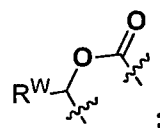
(16)



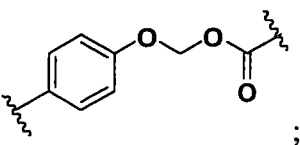
(17)



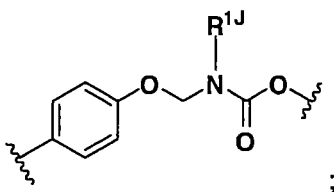
(18)



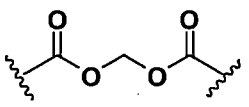
(19)



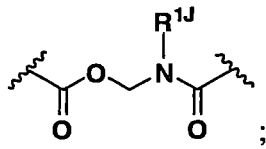
(20)



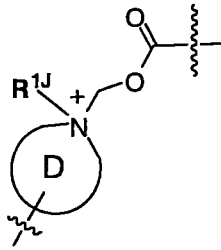
(21)



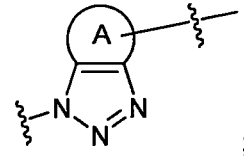
(22)



(23)



(24)

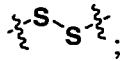


; 及

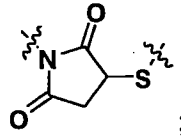
其中，環 A 或 B 獨立示環烷基或雜環烷基； $R^W$  示脂族、雜脂族、碳環、或雜環烷基部分體； $R^{1J}$  示氫，脂族、雜脂族、碳環、或雜環烷基部分體；且環 D 示雜環烷基。

就各  $L^P$  而言， $-M^{P2}-Z^P-$ 、 $-Z^P-M^{P3}-$ 、 $-Z^P-M^{P2}$  及  $-M^{P3}-Z^P-$  各自獨立具有下列結構之一：

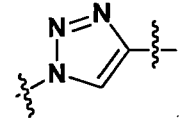
(1)



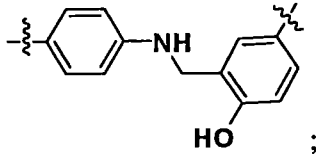
(2)



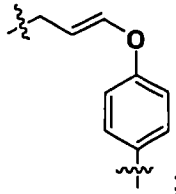
(3)



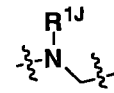
(4)



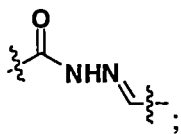
(5)



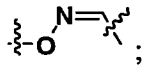
(6)



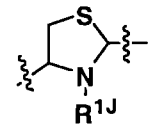
(7)



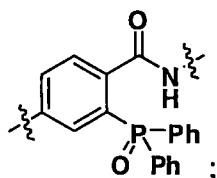
(8)



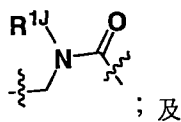
(9)



(10)

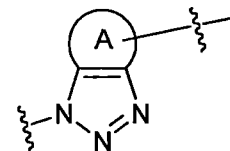


(11)



; 及

(12)



其中，環 A 示環烷基或雜環烷基且  $R^{1J}$  示氫，脂族、雜脂

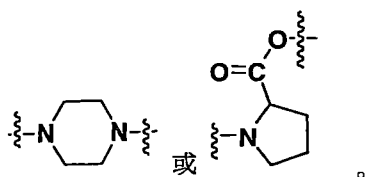


族、碳環、或雜環烷基部分體。

$X^D$  及  $X^P$  各自獨立為不存在的。

$X^D$  及  $X^P$  各自獨立為 O 或 NH。

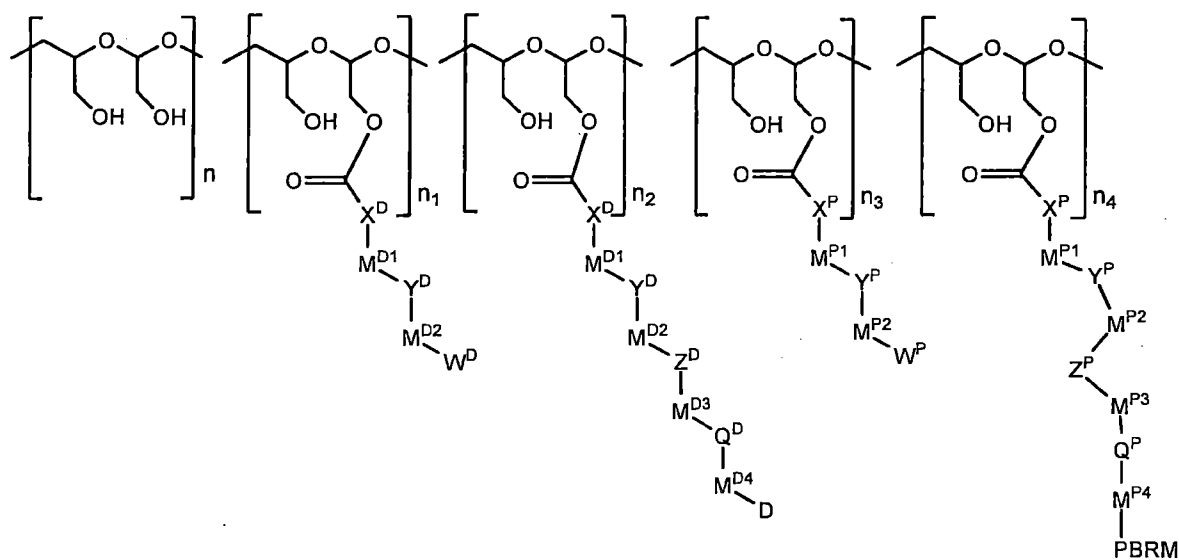
$X^D$  及  $X^P$  各自獨立示



$Y^D$  及  $Y^P$  各自獨立示 -S-S-、-OCO-、-COO-、-CONH-、或 -NHCO-。

$Q^D$  及  $Q^P$  各自獨立為不存在的、-S-S-、-OCO-、-COO-、-CONH-、-NHCO-、-OCONHNH-或 -NHNHCOO-。

詳而言之，本發明之特徵係在於具有式 (I) 的共軛體：



(I),

其中， $n$ 、 $n_1$ 、 $n_2$ 、 $n_3$ 、及  $n_4$  各示對應聚合物單元之莫耳分率，在 0 至 1 的範圍內，且  $n+n_1+n_2+n_3+n_4=1$ ；先決條件為： $n$ 、 $n_2$ 、及  $n_4$  中無任一者為 0。

於前述式 (I) 中，聚縮醛單元之間的斷開或間斷表示該單元可相互以任何順序連結。換言之，含有 D、PBRM、 $W^D$ 、及  $W^P$  之附加基團可沿著聚合物主鏈隨機分佈。

於式 (I) 之蛋白質-聚合物-藥物共軛體中，各 D 可為相同或互異的部分體且各 PBRM 可為相同或互異的部分體。

$n_2$  與  $n_4$  之間的比例可大於 1:1，且在 200:1 以內（例如，100:1 以內），例如，2:1 至 40:1 之間；5:1 至 20:1 之間；10:1 至 50:1 之間；25:1 至 50:1 之間，或是 30:1 至 50:1 之間。

$n_2$  與  $n_4$  之間的比例可為約 50:1、40:1、25:1、20:1、10:1、5:1 或 2:1。

於另一態樣中，本發明提供含有共軛體的組成物、製備彼等之方法、以及將彼等用於治療各種病症（包括，但不侷限於癌症）的方法。

本發明的特徵亦在於藥物-聚合物共軛體（例如，治療劑-聚合物共軛體），其與前文所記載的蛋白質-聚合物-藥物共軛體類似，但是，該藥物-聚合物共軛體不含有 PBRM。於此體系中，聚合物-藥物共軛體可包含多個藥物部分體，其中各 D 可相同或互異。於此體系中，式 (I) 共軛體中的  $n_4$  示 0。製造該藥物-聚合物共軛體的方法以及治療各種疾病（例如，癌症）的方法亦在預期之內且記述於本文中。

本發明的特徵亦在於蛋白質-聚合物共軛體（例如，PBRM-聚合物共軛體），其與前文所記載的蛋白質-聚合物-藥物共軛體類似，但是，該蛋白質-聚合物共軛體不含有藥物。於此體系中，蛋白質-聚合物共軛體可包含多個蛋白質部分體，其中各 PBRM 可相同或互異。於此體系中，式 (I) 共軛體中的  $n_2$  示 0。製造該藥物-聚合物共軛體或聚合物支架的方法以及治療各種病症（例如，癌症）的方法亦在預期之內且記述於本文中。標靶癌症可為肛門癌、星細胞瘤、白血病、淋巴瘤、頭及頸部癌、肝癌、睪丸癌、子宮頸癌、肉瘤、血管瘤、食道癌、眼癌、喉癌、口部癌、中皮瘤、皮膚癌、骨髓瘤、口腔癌、直腸癌、咽喉癌、膀胱癌、乳癌、子宮癌、卵巢癌、前列腺癌、肺癌、結腸癌、胰臟癌、腎癌、或胃癌。

本發明還關於一種藥學組成物，其包含本文所記載的聚合物支架或共軛體以及藥學上可接受的載體。

於又另一態樣中，本發明係關於疑患有病症之患者的病症診斷方法。該方法包含：將有效量之本文所記載之共軛體投予疑患有病症之患者，或是進行分析以偵測來自患者之試樣中的標靶抗原 / 受體，以便測定該患者是否有表現出標靶抗原或受體。

除非另有定義，本文所用到之所有技術及科學專有名詞皆具有與習於本發明所屬領域之普通技藝之士所普遍瞭解的定義。於本說明書中，單數形式亦包括多數，除非上下文中另有清楚的指示。雖然與本文所敘述者類似或等效

的方法及物質可用於實施或測試本發明，但是，茲將適合的方法及物質敘述於下文。本文所提及之所有出版物、專利申請案、專利及其他參考資料皆併入作為參考。本文所引用的參考資料不被接納為本申請專利之發明的先前技藝。有爭議時，則以本說明書（包括定義）為準。此外，物質、方法及實施例係僅作為例示之用，無限制之意圖。

本發明的優點之一在於，本文所記載之蛋白質-聚合物-藥物共軛體或聚合物支架大大地增加了待遞送藥物的生體可用率且 / 或強化了附接於聚合物載體上之蛋白質的生體可用率。由下文之詳細說明及申請專利範圍，可明顯得知本發明之其他特徵及優點。

#### 本發明之某些較佳體系的詳細說明

本發明係提供新穎之蛋白質-聚合物-藥物共軛體、供製造該共軛體的聚合物支架、供製造該共軛體或聚合物支架的合成方法、含有彼等之藥學組成物以及該共軛體之各種用途。

本發明亦提供新穎的聚合物-藥物共軛體、供製造該共軛體的合成方法、含有彼等之藥學組成物以及該共軛體之各種用途。

本發明還提供新穎的藥物衍生物、供製造該衍生物的合成方法、含有彼等之藥學組成物以及該藥物衍生物之各種用途。

## 定義 / 術語

本發明之某些化合物、以及特定官能基的定義亦更詳盡敘述於本文中。就本發明的目的而言，化學元素係根據元素週期表（CAS 版本，Handbook of Chemistry and Physics, 75<sup>th</sup> Ed., 封面內頁）加以識別，且特定的官能基係一般定義的，如本文所敘述者。此外，有機化學之通則，還有特定官能部分體及反應性係如”Organic Chemistry”，Thomas Sorrell，University Science Books，Sausalito：1999（其整個內容併入本文為參考）所記載的。還有，習於此藝之士將會理解到，本文所敘述的合成方法會利用到各種保護基。

在下文的說明及申請專利範圍中，冠詞「一」及「該」的使用係被解釋為同時涵蓋單數及複數，除非本文中另有指示或是上下文有清楚的矛盾情況。「包含」、「具有」、「包括」及「含有」等詞係被解釋為開放術語（亦即，意味「包括但不侷限於」），除非另有註釋。另外，每當「包含」或是另一開放式術語用於一體系時，應當理解到，使用中間的術語「實質上由...所組成」或封閉的術語「由...所組成」，可更加狹義地請求同一體系的申請專利範圍。

數值範圍的列舉僅僅旨在充作為各別指出在範圍內之各單獨數值的簡化方法，除非本文中另有指示，且各單獨數值乃併入說明書中，如同其係個別地列舉於本文中。除非另有註明，本文所用到的範圍係包括該範圍的二個界限

。例如，「 $x$  係 1 至 6 之間的整數」以及「 $x$  係 1 至 6 的整數」表現方式皆意味「 $x$  為 1、2、3、4、5、或 6」。

「保護基」：本文所用到之保護基意指特定的官能部分體（例如，O、S 或 N）暫時被阻隔，使得反應可在多官能基化合物之另一反應位置選擇性地進行。於一較佳體系中，保護基可以良好的產率選擇性地反應，生成經保護的受質，其對於預計的反應係安定的；該保護基必須藉由容易取得（宜為無毒性）、不會攻擊其他官能基之試劑，以良好的產率，被選擇性移除；該保護基形成容易分離的衍生物（更佳的是，不會產生新的立體異構源中心）；且該保護基具有最低限度之其他的官能性，以避免其他位置的反應。如本文中所詳敘地，可採用氧、硫、氮及碳保護基。例如，於某些體系中，可採用某些例示性的氧保護基。此等氧保護基包括（但不侷限於）：甲醚類、經取代的甲醚類（例如，MOM（甲氧甲基醚）、MTM（甲基硫甲基醚）、BOM（苄氧基甲基醚）、以及 PMBM（對甲氧基苄氧基甲基醚））、經取代的乙基醚類、經取代的苄基醚類、矽基醚類（例如，TMS（三甲基矽基醚）、TES（三乙基矽基醚）、TIPS（三異丙基矽基醚）、TBDMS（第三丁基二甲基矽基醚）、三苄基矽基醚、以及 TBDPS（第三丁基二苄基矽基醚））、酯類（例如，甲酸酯、乙酸酯、苯甲酸酯（Bz）、三氟乙酸酯、以及二氯乙酸酯）、碳酸酯類、環狀縮醛類及縮酮類。於某些其他例示體系中，可採用氮保護基。氮保護基，還有保護及去保護方法係

技藝上已知者。氮保護基包括（但不侷限於）：胺甲酸酯類（包括：胺甲酸甲酯、乙酯及經取代的乙酯（例如，Troc））、醯胺類、環狀醯亞胺衍生物、N-烷基及 N-芳基胺類、亞胺衍生物、以及烯胺衍生物。於又另外的體系中，可採用某些例示的硫保護基。該硫保護基包括（但不侷限於）：前文所述的氧保護基，還有脂族羧酸（例如，丙烯酸）、順丁烯二醯亞胺、乙烯磺醯基（vinyl sulfonyl）、及任意經取代的順丁烯二酸。雖然有某些其他例示性保護基詳述於本文中，但是，理應瞭解到，本發明無受限於此等保護基之打算，相反地，使用前述準則可容易地確定出各種其他等效的保護基且用於本發明中。此外，有各種保護基已記載於 "Protective Groups in Organic Synthesis" Third Ed. Greene, T.W. and Wuts, P.G., Eds., John Wiley & Sons, New York: 1999, 其整體內容茲併入本文為參考。

「離去基」係指在不均鍵斷裂時，帶著一對電子離開的分子片段。離去基可為陽離子或中性分子。離去基包括（但不侷限於）：鹵離子（諸如， $\text{Cl}^-$ 、 $\text{Br}^-$ 、及  $\text{I}^-$ ）；磺酸酯類，諸如，對甲苯磺酸根（「tosylate」， $\text{TsO}^-$ ）；以及  $\text{RC}(\text{O})\text{O}^-$ ，其中 R 示氫，脂族、雜脂族、碳環、或雜環烷基部分體。

本文所記載之所有方法皆可以任何適當的順序進行，除非本文中另有指示或是上下文有清楚的矛盾情況。本文所提供之所有及任何實施例或示例性言語（例如，「諸如

」) 的使用僅僅旨在更好地闡釋本發明且不應詮釋為對於申請專利之範圍的限制，除非另有明確的主張。說明書中無任何語言應被詮釋為表明任何非申請專利範圍之元件乃所申請專利範圍者所必需的。

「抗體」係指 IgG 類的免疫球蛋白分子，包括（但不侷限於）：IgG 子類（IgG1、2、3 及 4）以及 IgM 類（其能夠特異性結合至抗原的特異抗原決區）。抗體可為自天然來源或自重組來源衍生而得的完整免疫球蛋白且可為完整免疫球蛋白的免疫反應性部份。抗體可以各種形存在，包括，例如：多株抗體、單株抗體、擬駱駝化單域抗體（camelized single domain antibodies）、細胞內抗體（「intrabodies」）、重組抗體、抗遺傳型抗體、域抗體、線性抗體（linear antibodies）、多重特異性抗體（multispecific antibodies）、抗體片段（諸如，Fv、Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab')<sub>2</sub>、單鏈變異片段抗體（scFv）、Fc、pFc'、scFvFc、二硫 Fv(dsFv)、二特異性抗體（bc-scFv）（諸如，BiTE 抗體）；擬駱駝化抗體；表面重塑抗體（resurfaced antibodies）；擬人化抗體；完全人類抗體；單域抗體（sdAb，亦稱為 NANOBODY<sup>®</sup>）；嵌合抗體；包含至少一個人類恆定區的嵌合抗體；雙親和性抗體（諸如，雙親和性重新定向蛋白質（DART<sup>™</sup>）、二價（或雙價）單鏈可變區片段（di-scFvs，bi-scFvs）（包括，但不侷限於：微小抗體（minibodies）、雙抗體（diabodies）、三抗體（triabodies 或 tribodies）、四抗體



( tetrabodies ) 等等 ) ; 以及多價抗體。「抗體片段」係指結合至其標靶之免疫球蛋白分子之可變區的至少一部分，亦即，抗原結合區。本文所用到之「抗體」一詞係指完整長度抗體，還有抗體片段，除非另有指定。

「蛋白質基辨識分子」或「PBRM」係指辨識且結合至細胞表面標記或受體的分子，諸如，穿透膜蛋白質 ( transmembrane protein ) 、表面固定化蛋白質 ( surface immobilized protein ) 、或蛋白多糖。PBRMs 的例子包括 ( 但不侷限於 ) : 抗體、脂籠蛋白 ( lipocalins ) ( 諸如，例如，安堤卡林 ( anticalins ) ) 、蛋白質 ( 諸如，例如，干擾素、淋巴介質、生長因子、細胞群落刺激因子等等 ) 、肽或肽模擬物等等。蛋白質基辨識分子除了將經改性的聚合物共軛體靶向特定細胞、組織或位置之外，亦可具有某些治療效果，諸如，對於標靶細胞或途徑有抗增生 ( 細胞增殖抑制及 / 或細胞毒性 ) 之活性。蛋白質基辨識分子包含或可經基因工程改造而包含至少一個化學反應性團，諸如，-COOH、一級胺、二級胺-NHR、-SH、或化學反應性胺基酸部分體或側鏈，諸如，例如，酪胺酸、組胺酸、半胱胺酸、或離胺酸。

本文所用到之「生物相容性的」旨在描述當與體液或是活細胞或組織接觸時產生最低限度之破壞性或宿主反應之影響的化合物。因此，本文所用之生物相容性的基團係指脂族、環烷基、雜脂族、雜環烷基、芳基、或雜芳基部分體，其符合前文及本文所定義之「生物相容性的」定義

。本文所用之「生物相容性」術語亦被視為意指呈現出最低限度之與辨識分子（例如，天然抗體、細胞蛋白質、細胞及生物系統之其他組成份）的相互反應的化合物，除非如是相互反應係特別可取的。因此，特別意圖造成前述最低限度之相互反應的物質及官能基，例如，藥物及前藥，係被視為生物相容性的。較佳的是（意圖為細胞毒性的化合物例外，諸如，例如，抗腫瘤劑），化合物若有下列情形則為「生物相容性的」：彼等以與預定之全身性活體濃度類似的濃度添加至活體外的正常細胞時，在相當於該化合物之活體內半生期（例如，50%投藥至活體內之化合物消去或清除所需之時間週期），造成少於或等於1%的細胞死亡；以及彼等之活體內投藥誘發最低限度且醫學上可接受的發炎、異物反應、免疫毒性、化學毒性及/或其他如是之負面作用。於前述句子中，「正常細胞」係指不擬破壞受試化合物或是顯著受到其影響的細胞。

「生物可降解的」：如本文所用到者，「生物可降解的」聚合物係指在活體內易遭受生物處理的聚合物。本文所用到之「生物可降解的」化合物或部分體係當被細胞接納時可藉由溶素體或其他化學機構或是水解作用，分解為可被細胞再使用或是丟棄而不會對於細胞有顯著的毒性效應者。本文所用之「生物可裂解的」一詞與「生物可降解的」具有相同的意義。降解片段宜引起少量或不引起器官或細胞過負荷或是如是過負荷或活體內其他負面作用所造成的病理過程。生物降解過程的例子包括：酵素性及非酵

素性水解、氧化及還原。本文所記載之生物可降解蛋白質-聚合物-藥物共軛體（或是彼等之組份，例如，生物可降解的聚合物載體以及載體與抗體或藥物分子之間的連結子）之非酵素性水解的適當條件，例如，包括：在溶素體細胞內胞器的溫度及 pH 下，將生物可降解的共軛體暴露於水中。某些蛋白質-聚合物-藥物共軛體（或是彼等之組份，例如，生物可降解的聚合物載體以及載體與抗體或藥物分子之間的連結子）之生物降解在細胞外亦可增強，例如，於動物體的低 pH 區域（例如，發炎區域）、於活化巨噬細胞或其他釋放降解促進因此之細胞的近鄰。於某些較佳體系中，pH~7.5 下之聚合物載體的有效大小在 1 至 7 天之間，不會有可偵測得的變化，且在至少數個星期期間，保持在原聚合物打小的 50% 以內。另一方面，在 pH~5 下，較佳的是，聚合物載體於 1 至 5 天期間有可偵測得的降解，且在二星期至數個月的時間範圍內，完全轉換為低分子量的片段。在如是試驗中，聚合物完整性可藉由，例如，粒徑篩析 HPLC 來測量。雖然在某些情況下，較快的降解會較佳，但是，一般而言，理想的是，聚合物在細胞內降解的速率不超過細胞新陳代謝或排泄聚合物片段的速率。於較佳體系中，聚合物及聚合物生物降解副產物係生物可相容性的。

「生體可用率」：「生體可用率」一詞係指投藥給患者之一定藥物用量的全身性可用率。生體可用率乃一絕對項，其同時表示藥物或化合物由投藥劑量形式到達一般性

循環的時間（速率）及總量（程度）。

「親水性的」：「親水性的」一詞，當其涉及聚合物單體單元上的取代基時，實質上無異於該詞在技藝上的一般含義，且係表示含有可離子化、極性、或是可極性化之原子的化學部分體、或是其另外可被水分子溶劑化。因此，本文所用到的親水性基團係指符合前述「親水性的」一詞之定義的脂族、環烷基、雜脂族、雜環烷基、芳基或雜芳基部分體。適當之特定親水性有機部分體的例子包括（非設限）：包含在約 1 至 12 個範圍內之原子的鏈的脂族或雜脂族基團、羥基、羥烷基、胺、羧基、醯胺、羧酸酯、硫酯、醛、硝醯基、異硝醯基、羥基胺、巰烷基、雜環、胺甲酸酯類、羧酸類以及彼等之鹽類、磺酸類以及彼等之鹽類、磺酸酯類、磷酸類以及彼等之鹽類、磷酸酯類、聚乙二醇醚類、多胺類、聚羧酸酯類、聚酯類以及聚硫酯類。於本發明之較佳體系中，聚合物單體單元中至少有一者包括：羧酸基（ $\text{COOH}$ ）、醛基（ $\text{CHO}$ ）、羥甲基（ $\text{CH}_2\text{OH}$ ）或乙二醇（例如， $\text{CHOH-CH}_2\text{OH}$  或  $\text{CH-(CH}_2\text{OH)}_2$ ）。

「親水性的」一詞，當其涉及本發明之聚合物時，一般而言無異於該詞在技藝上的用法，且係表示包含如前文所定義之官能基的聚合物。於較佳體系中，親水性聚合物乃水溶性聚合物。聚合物的親水性可透過水合能的測定，直接測量，或是經由二個液相之間的調查、或藉由在具有已知疏水性之固相（諸如，例如， $\text{C}_4$  或  $\text{C}_{18}$ ）上所進行

的層析法，加以測定。

「聚合物載體」：本文所用之聚合物載體一詞係指聚合物或經改性的聚合物，其適於共價附接於或是可共價附接於一或多個帶有指定連結子的藥物分子及 / 或一或多個帶有指定連結子之 PBRMs。

「生理條件」：本文所用到的「生理條件」一詞係指在活組織之細胞外液可能遭遇到的化學（例如，pH、離子強度）以及生化（例如，酵素濃度）條件範圍。就大多數正常組織而言，生理 pH 範圍係在約 7.0 至 7.4 之間。循環血漿及正常的間質液代表正常生理條件的典型例子。

「多醣」、「碳水化合物」或「寡醣」：「多醣」、「碳水化合物」或「寡醣」等名詞在技藝上係已知的且一般而言，係指具有化學式  $(\text{CH}_2\text{O})_n$ （其中通常  $n > 2$ ）的物質以及彼等之衍生物。碳水化合物係多羥基醛類或多羥基酮類，或是藉由簡單的化學轉換（諸如，水解、氧化或還原）變化為如是物質。典型上，碳水化合物係成環狀縮醛或縮酮的形式（諸如，葡萄糖或果糖）。此等環狀單元（單醣類）可互相連接形成帶有少數（寡醣類）或數個（多醣類）單醣單元的分子。帶有明確定義之數目、種類及位置之單醣單元的碳水化合物常稱為寡醣類，而由具有可變數目及 / 或位置之單醣單元的分子混合物所組成的碳水化合物稱為多醣類。在本文中，「多醣」、「碳水化合物」、及「寡醣」等詞係可交替使用的。多醣類可包括天然的糖類（例如，葡萄糖、果糖、半乳糖、甘露糖、阿拉伯糖

、核糖、以及木糖)及/或天然發生的糖類衍生物(例如, 2'-氟基核糖、2'-去氧基核糖、及己糖)。

「小分子」: 本文所用之「小分子」一詞係指天然發生或人工製造的(例如, 經由化學合成法)分子, 其具有相對較低的分子量。較佳的小分子係具有生物活性的, 彼等在動物(宜為哺乳動物, 更佳為人類)體內, 產生局部或全身性作用。於某些較佳體系中, 該小分子為藥物且小分子係稱作為「藥物分子」或「藥物」或「治療劑」。於某些體系中, 該藥物分子具有小於或等於約 5 kDa 的分子量(MW)。於其他體系中, 該藥物分子具有小於或等於約 1.5 kDa 的 MW。較佳的是, 雖然非必要, 該藥物乃已經適當政府機構或機關(例如, FDA)認定為可安全且有效使用者。例如, 根據 FDA, 21 C.F.R. §§ 330.5, 331 至 361, 及 440 至 460 列舉之供人類使用的藥物; 根據 FDA, 21 C.F.R. §§ 500 至 589 列舉之獸醫用藥物(併於本文為參考)皆視為適用於本發明之親水性聚合物。

可用於實施本發明之藥物分子種類包括(但不侷限於): 抗癌物質; 放射性核種; 維生素; 抗 AIDS 物質; 抗生素; 免疫抑制劑; 抗病毒物質; 酵素抑制劑; 神經毒素; 類鴉片; 安眠藥; 抗組織胺; 潤滑劑; 鎮靜劑; 抗瘧劑; 肌肉鬆弛劑以及抗巴金森症物質; 解瘧劑及肌肉收縮劑(包括通道阻斷劑); 縮瞳藥及抗膽鹼劑; 抗青光眼化合物; 抗寄生蟲及/或抗原蟲化合物; 細胞-細胞外基質相互作用的調劑(包括細胞生長抑制劑及抗黏合分子);

血管舒張劑；DNA、RNA 或蛋白質合成的抑制劑；抗高血壓劑；鎮痛劑；解熱劑；類固醇及非類固醇抗發炎劑；抗血管新生因子；抗分泌因子（anti-secretory factor）；抗凝血劑及 / 或抗血栓劑；局部麻醉劑；眼藥；前列腺素；抗憂鬱藥物；抗精神病物質；鎮吐劑；顯像劑。有需多大分子亦可為藥物。

雖非徹底無遺，適用於本發明之更完整的特定藥物種類清單可見於 "Pharmaceutical Substances: Syntheses, Patents, Applications" by Axel Kleemann and Jurgen Engel, Thieme Medical Publishing, 1999 以及 "Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals", Edited by Susan Budavari *et al.*, CRC Press, 1996, 二者皆併入本文為參考。於較佳體系中，用於本發明之藥物可為對於標靶細胞或途徑具有抗增生（細胞增殖抑制及 / 或細胞毒性）之活性的治療劑。該藥物可具有化學反應性基團，諸如，例如，-COOH、一級胺、二級胺 -NHR、-OH、-SH、-C(O)H、-C(O)R、-C(O)NHR<sup>2b</sup>、C(S)OH、-S(O)<sub>2</sub>OR<sup>2b</sup>、-P(O)<sub>2</sub>OR<sup>2b</sup>、-CN、-NC 或 -ONO，其中 R 示脂族、雜脂族、碳環或雜環烷基部分體且 R<sup>2b</sup> 示氫，脂族、雜脂族、碳環、或雜環部分體。

本文所用之「藥物衍生物」或「經改性的藥物」等等係指包含意圖由本發明之共軛體所遞送之藥物分子以及能夠將該藥物分子附接於聚合物載體上的化合物。

本文所用之「活性形式」係指化合物在活體內或活體

外可呈現出預期藥效的化合物形式。詳而言之，當擬由本發明之共軛體遞送之藥物分子自該共軛體釋離時，該活性形式可為藥物本身或其衍生物，呈現出預期的治療性質。藥物自該共軛體的釋離可藉由將藥物附接至聚合物載體上之連結子的生物可降解鍵裂解，而達成。因此，該活性藥物衍生物可包含連結子的一部分。

「診斷標籤」：本文所用到之診斷標籤係指使用技藝上已知的分析法，在活體內或活體外可偵測到之物質組合物之原子、原子組合、部分體或官能基、奈米結晶、或是其他分立的元件。當與本發明之共軛體相關時，如是診斷標籤容許在活體內監測該共軛體。此外或另外，包括診斷標籤之構成或組成物可用於監測生物功能或結構。診斷標籤的例子包括（非限制）：可用於醫學診斷程序的標籤，諸如，用於 $\gamma$ 閃爍圖術及正電子發射斷層攝影術（PET）之用的放射性同位素（放射性核種）；用於核磁共振造影（MRI）之造影劑（例如，順磁原子及超順磁奈米晶體）；用於電腦斷層攝影及其他X射線成像方法的造影劑；用於超音波診斷方法（超音波掃描法）的試劑；用於中子活化的試劑（例如，硼或鈾）；用於各種光學程序的螢光團；以及可發射、反射、吸收、散射或是反之可影響電磁場或波（例如， $\gamma$ 射線、X射線、無線電波、微波、光）的一般部分體；粒子（例如， $\alpha$ 粒子、電子、正電子、中子、質子）或是其他形式的輻射，例如，超音波。

「脂族」：一般而言，本文所用到的「脂族」一詞同



時包括飽和及不飽和的、直鏈（亦即，非支鏈的）或支鏈的脂族烴類，彼等任意經一或多個官能基所取代。如習於此藝之士可認識到的，在本文中，「脂族」意圖包括（但不侷限於）：烷基、烯基、炔基部分體。因此，本文所用之「烷基」包括直鏈及支鏈的烷基。類似的成規適用於其他通用術語，諸如，烯基、炔基等等。此外，本文所用之「烷基」、「烯基」、「炔基」等同時涵蓋經取代及未經取代的基團。於某些體系中，本文所用到的「低級烷基」係用於表示具有約 1-6 個碳原子的烷基基團（經取代、未經取代、支鏈的或非支鏈的）。

「烯基」：烯基一詞係指單價基，其係衍生自具有至少一個藉由去除單一氫原子所造成之碳-碳雙鍵的烴基團。「經取代之烯基」基團係經一或多個官能基所取代。取代基包括（但不侷限於）：任何下文所提到的取代基，亦即，下文所記述之造成安定化合物之形成的取代基。烯基包括，例如，乙烯基、丙烯基、丁烯基、1-甲基-2-丁烯-1-基等等。

「炔基」：本文所用之「炔基」一詞係指單價基，其係衍生自具有至少一個藉由去除單一氫原子所造成之碳-碳參鍵的烴基團。「經取代之炔基」基團係經一或多個官能基所取代。取代基包括（但不侷限於）：任何下文所提到的取代基，亦即，下文所記述之造成安定化合物之形成的取代基。代表性的炔基包括：乙炔基、2-丙炔基（炔丙基）、1-丙炔基等等。

於某些體系中，本發明所使用之烷基、烯基及炔基含有約 1-20 個脂族碳原子。於某些其他體系中，用於本發明之烷基、烯基及炔基含有約 1-10 個脂族碳原子。於又另外的體系中，用於本發明之烷基、烯基及炔基含有約 1-8 個脂族碳原子。於更另外的體系中，用於本發明之烷基、烯基及炔基含有約 1-6 個脂族碳原子。於又另外的體系中，用於本發明之烷基、烯基及炔基含有約 1-4 個脂族碳原子。因而，說明性的脂族基團包括（但不侷限於），例如，甲基、乙基、正丙基、異丙基、烯丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基、異戊基、第三戊基、正己基、第二己基部分體等等，彼等又可帶有一或多個取代基。烯基基團包括（但不侷限於），例如，乙烯基、丙烯基、丁烯基、1-甲基-2-丁烯-1-基等等。代表性的炔基包括（但不侷限於）：乙炔基、2-丙炔基（炔丙基）、1-丙炔基等等。

「伸烷基」：本文所用到的伸烷基一詞（本身或作為另一術語的一部分）係指具有二個單價自由基中心的飽和、支鏈或直鏈，藉由自母烷之相同或二個互異之碳原子去除二個氫原子所衍生得的。伸烷基自由基包括（但不侷限於）：亞甲基、1,2-伸乙基、1,3-伸丙基等等。適當的伸烷基包括（但不侷限於）：亞甲基、伸乙基、伸丙基、伸丁基、伸戊基、伸己基、伸庚基、伸辛基、伸壬基、伸癸基等等。類似地，「伸環烷基」一詞係指二價環烷基。伸環烷基自由基包括（但不侷限於）：1,1-伸環戊基、1,2-

伸環戊基、1,1-伸環丁基、1,3-伸環丁基等等。

「雜脂族」：本文所用到之「雜脂族」一詞係指脂族部分體，其中，主鏈上的一或多個碳原子已被一個雜原子所取代。因此，雜脂族基團係指含有一或多個氧、硫、氮、磷或矽原子（例如，取代碳原子）的脂族鏈。雜脂族部分體可為支鏈的或是線性非支鏈的。於某些體系中，雜脂族部分體係經取代的（「經取代的雜脂族」），用一或多個包括（但不侷限於）下列的部分體獨立置換一或多個氫原子：脂族的；雜脂族的；環烷基；雜環烷基；芳基；雜芳基；烷芳基；烷基雜芳基；烷氧基；芳氧基；雜烷氧基；雜芳氧基；烷硫基；芳硫基；雜烷硫基；雜芳硫基；F；Cl；Br；I；-NO<sub>2</sub>；-CN；-CF<sub>3</sub>；-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>；-CHCl<sub>2</sub>；-CH<sub>2</sub>OH；-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH；-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>；-CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>；或-GR<sup>G<sup>1</sup></sup>，其中 G 示 -O-、-S-、-NR<sup>G<sup>2</sup></sup>-、-C(=O)-、-S(=O)-、-SO<sub>2</sub>-、-C(=O)O-、-C(=O)NR<sup>G<sup>2</sup></sup>-、-OC(=O)-、-NR<sup>G<sup>2</sup></sup>C(=O)-、-OC(=O)O-、-OC(=O)NR<sup>G<sup>2</sup></sup>-、-NR<sup>G<sup>2</sup></sup>C(=O)O-、-NR<sup>G<sup>2</sup></sup>C(=O)NR<sup>G<sup>2</sup></sup>-、-C(=S)-、-C(=S)S-、-SC(=S)-、-SC(=S)S-、-C(=NR<sup>G<sup>2</sup></sup>)-、-C(NR<sup>G<sup>2</sup></sup>)O-、-C(NR<sup>G<sup>2</sup></sup>)NR<sup>G<sup>3</sup></sup>-、-OC(=NR<sup>G<sup>2</sup></sup>)-、-NR<sup>G<sup>2</sup></sup>C(=NR<sup>G<sup>3</sup></sup>)-、-NR<sup>G<sup>2</sup></sup>SO<sub>2</sub>-、-NR<sup>G<sup>2</sup></sup>SO<sub>2</sub>NRR<sup>G<sup>3</sup></sup>-、或-SO<sub>2</sub>NR<sup>G<sup>2</sup></sup>，其中在每次出現時，R<sup>G<sup>1</sup></sup>、R<sup>G<sup>2</sup></sup>及R<sup>G<sup>3</sup></sup>獨立包括（但不侷限於）：氫，鹵素，或任意經取代的脂族、雜脂族、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、烷芳基、或烷基雜芳基部分體。普遍適用取代基之其他例子係闡明於本文所記載之實施例所示體系。

「環烷基」：本文所用之「環烷基」一詞係指具有 3 至 30 個碳原子（例如， $C_3-C_{10}$ ）之飽和或不飽和、非芳族烴的單-或多環系統。適當的環烷基包括（但不侷限於）：環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、環戊烯基、環己烯基、環庚烯基、環庚炔基、金剛烷基等等。

本文所用之「雜環烷基」係指飽和或不飽和之非芳族 3-8 員單環、8-12 員雙環、或 11-19 員三環系統，其具有一或多個雜原子（諸如，O、N、S、或 Se），除非另有指示。於某些體系中，「雜環烷基」一詞係指非芳族之 5-、6-、7-或 8-員環或是多環基團，包括（但不侷限於）：包含稠合六員環之雙-或三-環基團，具有 1 至 3 個之間的獨立選自氧、硫及氮的雜原子，其中 (i) 5 員環具有 0 至 2 個雙鍵且各 6 員環具有 0 至 2 個雙鍵，(ii) 氮及硫雜原子可任意被氧化，(iii) 氮雜原子可任意被四級化，以及 (iv) 任何前述雜環烷基可稠合至芳基或雜芳基環。雜環烷基基團之例子包括（但不侷限於）：哌啶基、哌嗪基、吡咯啶基、二氧雜環己基 (dioxanyl)、四氫呋喃基、四氫噻吩基、異吲哚基、吲哚基、咪唑啶基、吡唑啶基、嗎啉基、異嗎啉基、三唑啶基、四氫呋喃基、環氧乙基、氮雜環丁基、氧雜環丁基、硫化三亞甲基、1,2,3,6-四氫吡啶、四氫-2H-哌喃基、3,6-二氫-2H-哌喃基、嗎福啉基等等。

本文所用之「芳基」係指帶有芳香性的基團，包括帶

有至少一個芳族環且在環結構上不含任何雜原子之「共軛的」、或多環系統。例子包括有：苯基、苄基、1,2,3,4-四氫萘基等等。

本文所用之「雜芳基」係指如前文所定義的芳基基團，但在環結構上有一至四個雜原子，且亦可被稱為「芳基雜環」或「雜芳族化合物」。本文所用到之「雜芳基」一詞意指包括安定之 5-、6-或 7-員單環或 7-、8-、9-、10-、11-或 12-員雙環芳族雜環，其係由碳原子及一或多個雜原子（例如，1 或 1-2 或 1-3 或 1-4 或 1-5 或 1-6 個雜原子，例如，1、2、3、4、5 或 6 個雜原子，獨立選自：氮、氧及硫）所組成。氮原子可經取代或未經取代的（亦即，N 或 NR，其中 R 示 H 或如所定義的其他取代基）。氮及硫雜原子可任意被氧化（亦即， $N \rightarrow O$  及  $S(O)_p$ ，其中  $p=1$  或  $2$ ）。需注意到，芳族雜環內的 S 及 O 原子總數不大於 1。雜芳基的例子包括：吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、異噻唑基、四唑基、嘮唑基、異嘮唑基、噻二唑基、嘮二唑基、苯硫基、呋喃基、喹啉基、異喹啉基、四唑基、嗒嗪基、喹啉基、二氫喹啉基、以及四氫喹啉基等等。

此外，「芳基」及「雜芳基」等詞包括多環芳基及雜芳基基團，例如，三環的、雙環的，例如，萘、苯並嘧啶、苯並二嘧啶、苯並噻唑、苯並咪唑、苯並噻吩、亞甲二氧基苯基、喹啉、異喹啉、萘啶、吡啶、苯並呋喃、嘌呤、苯並呋喃、脫氮雜嘌呤（deazapurine）、吡嗪。

在多環芳族環的情況下，僅有一個環需為芳族的（例如，2,3-二氫吲哚），雖然所有的環皆可為芳族的（例如，喹啉）。第二個環亦可為稠合的或橋聯的。

本文所用之「碳環」或「碳環部分體」意圖包括任何安定之具有特定碳數之單環、雙環或三環的環，其中任何一者皆可為飽和的、不飽和的或芳族的。碳環包括環烷基及芳基。例如， $C_3-C_{14}$  碳環意圖包括具有 3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 個碳原子之單環、雙環或三環的環。碳環的例子包括（但不侷限於）：環丙基、環丁基、環丁烯基、環戊基、環戊烯基、環己基、環庚烯基、環庚基、環庚烯基、環辛基、環辛烯基、環辛二烯基、萘基、苯基、萘基、二氫萘基、金剛烷基以及四氫萘基。橋聯環亦包括在碳環的定義內，包括：例如，[3.3.0]二環辛烷、[4.3.0]二環壬烷、[4.4.0]二環癸烷以及[2.2.2]二環辛烷。橋聯環發生於一或多個碳原子與二個非相鄰碳原子連結時。於一體系中，橋環為一或二個碳原子。需注意到，橋聯總是將單環的環轉換為三環的環。當環係橋聯時，針對於該環所敘述的取代基亦可出現於橋上。亦包括稠合（例如，萘基、四氫萘基）及螺接環。

本文所用之「雜環」或「雜環部分體」包括含有至少一個雜原子（例如，N、O 或 S）之任何環結構（飽和的、不飽和的、或芳族的）。雜環包括雜環烷基及雜芳基。雜環的例子包括（但不侷限於）：嗎福啉、吡咯啉、四氫噻吩、哌啉、哌嗪及四氫呋喃。

雜環基的例子包括（但不侷限於）：吡啶基、吡辛因基（azocinyl）、苯並咪唑基、苯並呋喃基、苯並硫呋喃基、苯並硫苯基、苯並喹唑基、苯並喹唑啉基、苯並噻唑基、苯並三唑基、苯並四唑基、苯並異喹唑基、苯並異噻唑基、苯並咪唑啉基、呋唑基、4*aH*-呋唑基、呋啉基、丙並二氫哌喃基、丙並哌喃基、噁啉基、十氫喹啉基、2*H*,6*H*-1,5,2-二噻嗪基、二氫呋喃並[2,3-*b*]四氫呋喃、呋喃基、呋咕基、咪唑啶基、咪唑啉基、咪唑基、1*H*-吡唑基、吡啶烯基（indolenyl）、吡啶啉基、吡啶嗪基、吡啶基、3*H*-吡啶基、靛紅醯基（isatinoyl）、異苯並呋喃基、異吡基、異吡唑基、異吡啶啉基、異吡啶基、異噻啉基、異噻唑基、異喹唑基、亞甲二氧苯基、嗎福啉基、萘啶基、八氫異噻啉基、喹二唑基、1,2,3-喹二唑基、1,2,4-喹二唑基、1,2,5-喹二唑基、1,3,4-喹二唑基、1,2,4-喹二唑5(4*H*)-酮、喹唑啶基、喹唑基、酮基吡啶基、嘧啶基、啡啶基、啡啉基、啡嗪基、啡噻嗪基、啡喹噻基、啡喹嗪基、呋嗪基、哌嗪基、哌啶基、哌啶酮基（piperidonyl）、4-哌啶酮基、向日葵基、喋啶基、喋呤基、哌喃基、吡嗪基、吡咯啶基、吡唑啉基、吡唑基、嗒嗪基、吡啶並喹唑基、吡啶並咪唑基、吡啶吡噻唑基、*N*-吡啶基（pyridinyl）、吡啶基（pyridyl）、嘧啶基、吡咯啶基、吡咯啉基、2*H*-吡咯基、吡咯基、噻唑啉基、噻啉基、4*H*-噻嗪基、噻喹啉基、噻啶基、四氫呋喃基、四氫異噻啉基、四氫噻啉基、四唑基、6*H*-1,2,5-噻二嗪基、1,2,3-噻二唑基、

1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、噁噁基、噁唑基、噁吩基、噁吩並噁唑基、噁吩並噁唑基、苯硫基、三嗪基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基及吡基。多環雜環可包括稠合的、橋聯的及螺接的環。

環烷基、雜環烷基、芳基、或雜芳基環（或是碳環或雜環的基團）可在一或多個環位置上（例如，形成環的碳或雜原子，諸如，N）經諸如前文所敘述的取代基所取代，例如，脂族；雜脂族；環烷基；雜環烷基；芳基；雜芳基；烷芳基；烷基雜芳基；烷氧基；芳氧基；雜烷氧基；雜芳基氧基；烷硫基；芳硫基；雜烷硫基；雜芳硫基；F；Cl；Br；I；-NO<sub>2</sub>；-CN；-CF<sub>3</sub>；-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>；-CHCl<sub>2</sub>；-CH<sub>2</sub>OH；-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH；-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>；-CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>；或是-GR<sup>G1</sup>，其中G示-O-、-S-、-NR<sup>G2</sup>-、-C(=O)-、-S(=O)-、-SO<sub>2</sub>-、-C(=O)O-、-C(=O)NR<sup>G2</sup>-、-OC(=O)-、-NR<sup>G2</sup>C(=O)-、-OC(=O)O-、-OC(=O)NR<sup>G2</sup>-、-NR<sup>G2</sup>C(=O)O-、-NR<sup>G2</sup>C(=O)NR<sup>G2</sup>-、-C(=S)-、-C(=S)S-、-SC(=S)-、-SC(=S)S-、-C(NR<sup>G2</sup>)-、-C(=NR<sup>G2</sup>)O-、-C(=NR<sup>G2</sup>)NR<sup>G3</sup>-、-OC(=NR<sup>G2</sup>)-、-NR<sup>G2</sup>C(=NR<sup>G3</sup>)-、-NR<sup>G2</sup>SO<sub>2</sub>-、-NR<sup>G2</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>G3</sup>-、或是-SO<sub>2</sub>NR<sup>G2</sup>-，其中，在每次出現時，R<sup>G1</sup>、R<sup>G2</sup>及R<sup>G3</sup>獨立包括（但不侷限於）：氫、鹵素、或是任意經取代的脂族、雜脂族、環烷基、雜環烷基；芳基、雜芳基、烷芳基、或是烷基雜芳基部分體。芳基及雜芳基亦可與不為芳族之環烷基或雜環的環稠合



或橋聯，而形成多環系統（例如，四氫萘、亞甲基二氧苯基）。

「烷氧基」（或是「烷基氧基」）：本文所用到之烷氧基（或烷基氧基）一詞係指如前文所定義之烷基透過氧原子連接至母分子部分體（「烷氧基」）。於某些體系中，烷基基團含有約 1-20 個脂族碳原子。於某些其他體系中，烷基基團含有約 1-10 個脂族碳原子。於在其他的體系中，烷基基團含有約 1-8 個脂族碳原子。於又其他的體系中，烷基基團含有約 1-6 個脂族碳原子。於再其他的體系中，烷基基團含有約 1-4 個脂族碳原子。烷氧基基團的例子包括（但不侷限於）：甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、第三丁氧基、新戊氧基以及正己氧基。

「芳氧基」：本文所用到之烷氧基一詞係指如本文所定義之芳基基團透過氧原子連接至母分子部分體上。芳氧基的例子包括（但不侷限於）：苯氧基及萘氧基。

「雜芳氧基」：本文所用之雜芳氧基一詞係指如本文所定義之雜芳基基團透過氧原子連接至母分子部分體上。雜芳氧基的例子包括（但不侷限於）：喹啉氧基及異喹啉氧基。

「胺」：本文所用之「胺」一詞係指具有結構  $-N(R)_2$  的基團，其中，在每次出現時，R 獨立示氫、或是脂族或雜脂族部分體，或是彼等 R 基團可一起形成雜環部分體。於某些情況下，胺基可為帶電的（質子化）或四級化的，

例如， $-\text{HN}^+(\text{R})_2$  或  $-\text{N}^+(\text{R})_3$ 。

「烷胺基」：本文所用的「烷胺基」一詞係指具有結構  $-\text{NHR}'$  的基團，其中， $\text{R}'$  示如本文所定義的烷基。「胺烷基」一詞係指具有結構  $\text{NH}_2\text{R}'$  的基團，其中， $\text{R}'$  示如本文所定義的烷基。於某些體系中，該烷基含有約 1-20 個脂族碳原子。於某些其他體系中，該烷基含有約 1-10 個脂族碳原子。於又其他的體系中，本發明所使用之烷基、烯基、及炔基基團含有約 1-8 個脂族碳原子。於還更其他的體系中，該烷基含有約 1-6 個脂族碳原子。於更其他的體系中，該烷基含有約 1-4 個脂族碳原子。烷胺基的例子包括（但不侷限於）：甲胺基、乙胺基、異丙胺基等等。

「烷硫基」（或「硫烷基」）係指透過硫原子連接之帶有指定數目碳原子之本文所定義的烷基基團。 $\text{C}_{1-6}$  烷硫基意圖包括： $\text{C}_1$ 、 $\text{C}_2$ 、 $\text{C}_3$ 、 $\text{C}_4$ 、 $\text{C}_5$ 、及  $\text{C}_6$  烷硫基基團。 $\text{C}_{1-8}$  烷硫基意圖包括： $\text{C}_1$ 、 $\text{C}_2$ 、 $\text{C}_3$ 、 $\text{C}_4$ 、 $\text{C}_5$ 、 $\text{C}_6$ 、 $\text{C}_7$  及  $\text{C}_8$  烷硫基基團。硫烷基基團可被諸如下列的基團所取代：烷基、烯基、炔基、鹵素、羥基、烷羰氧基、芳羰氧基、烷氧羰氧基、芳氧羰氧基、羧酸基、羧酸（carboxylic acid）、烷羰基、芳羰基、烷氧羰基、胺羰基、烷胺羰基、二烷胺羰基、烷硫羰基、烷氧基、胺基（包括：烷胺基、二烷胺基、芳胺基、二芳胺基以及烷基芳胺基）、醯基胺基（包括：烷羰胺基、芳羰胺基、胺甲醯基及脲基）、甲脒基、亞胺基、氫硫基、烷硫基、芳硫基、硫羧酸基、硫酸

基、烷亞磺醯基、磺酸根基、胺磺醯基、磺醯胺基、硝基、三氟甲基、氰基、疊氮基、雜環基、烷芳基、或是芳基或雜芳基部分體。

「硫羰基」或「硫羧基」包括：含有以雙鍵與硫原子連接之碳的化合物及部分體。

「硫醚」包括：含有鍵結至二個碳原子或雜原子之硫原子的部分體。硫醚的例子包括（但不侷限於）：烷硫基、烷硫基烯基以及烷硫基炔基。「烷硫基烷基」一詞包括：帶有鍵結至硫原子之烷基、烯基或炔基基團的部分體，該硫原子係鍵結至烷基基團。同樣地，「烷硫基烯基」一詞係指其中之烷基、烯基、或炔基係鍵結至硫原子且該硫原子係共價鍵結至烯基基團的部分體，且「烷硫基炔基」係指其中之烷基、烯基、或炔基係鍵結至硫原子且該硫原子係共價鍵結至炔基基團的部分體。

「芳硫基」（或「硫芳基」）係指透過硫原子連接之帶有指定數目碳原子之本文所定義的芳基基團。

本文所用之「羧酸」係指包含式  $-CO_2H$  之基團的化合物。

「二羧酸」係指包含有二個式  $-CO_2H$  之基團的化合物。

「鹵基、鹵化物及鹵素」：本文所用之「鹵基」、「鹵化物」及「鹵素」之詞係指選自氟、氯、溴、及碘的原子。

「羥甲基」：本文所用之「羥甲基」一詞係指具有結

構  $-\text{CH}_2\text{OH}$  的醇基團。

「羧烷基」：本文所用之「羧烷基」一詞係指如前文所定義之烷基基團，其帶有至少一個 OH 基團。

「巯基烷基」：本文所用之巯基烷基係指如前文所定義之烷基基團，其帶有至少一個 SH 基團。

「醯基」包括：含有醯基自由基 ( $-\text{C}(\text{O})-$ ) 或羰基基團的部分體。「經取代的醯基」包括其中有一或多個氫原子被例如下列基團所取代的醯基基團：烷基基團、炔基基團、鹵素、羧基、烷羰氧基、芳羰氧基、烷氧羰氧基、芳氧羰氧基、羧酸基、烷羰基、芳羰基、烷氧羰基、胺羰基、烷胺基羰基、二烷胺基羰基、烷硫羰基、烷氧基、磷酸基、膦酸基、次膦酸基、胺基（包括：烷胺基、二烷胺基、芳胺基、二芳胺基以及烷基芳胺基）、醯基胺基（包括：烷羰胺基、芳羰胺基、胺甲醯基及脲基）、甲脒基、亞胺基、巯基、烷硫基、芳硫基、硫羧酸基、硫酸基、烷亞磺醯基、磺酸根基、胺磺醯基、磺醯胺基、硝基、三氟甲基、氰基、疊氮基、雜環基、烷芳基、或是芳基或雜芳基部分體。

「烴」：本文所用的「烴」係指包含氫及碳的任何化學基團。該烴可為經取代的或未經取代的。該烴可為不飽和的、飽和的、支鏈的、非支鏈的、環狀的、多環環、或雜環的。例示之烴類包括，例如：甲基、乙基、正丙基、異丙基、環丙基、烯丙基、乙烯基、正丁基、第三丁基、乙炔基、環己基、甲氧基、二乙胺基、雜環烷基、芳基、

雜芳基、硫烷基等等。如習於此藝之士已知者，在做任何取代時，必須滿足所有的化合價。

本文所用之「烷芳基」係指經一或多個烷基所取代的芳基基團（例如，甲苯基）。

本文所用之「烷芳胺基」係指  $-NR^{G^4}R^{G^5}$ ，其中  $R^{G^4}$  示本文所定義的烷基，且  $R^{G^5}$  示本文所定義的芳基，或是  $R^{G^4}$  及  $R^{G^5}$  中至少有一者示本文所定義的烷芳基。

「經取代的」：「經取代的」（不論是否接在”任意”之後）以及「取代基」等詞係指一特定結構中之氫自由基被指定取代基的自由基所取代。當任何特定結構內之一個以上的位置可被一個以上選自一指定族群的取代基所取代時，在每個位置上之取代基可相同或互異。本文所用之「經取代的」一詞擬包括有機化合物之所有可允許的取代基。於一寬廣的態樣中，該可允許的取代基包括：有機化合物之非環狀及環狀的、支鏈及非支鏈的、碳環及雜環的、芳族及非芳族的取代基。雜原子（諸如，氮）可具有滿足雜原子原子價之如本文所記載的氫取代基及 / 或有機化合物之任何可允許的取代基。取代基的例子包括（但不侷限於）：脂族的；雜脂族的；環烷基；雜環烷基；芳基；雜芳基；烷芳基；烷基雜芳基；烷氧基；芳氧基；雜烷氧基；雜芳氧基；烷硫基；芳硫基；雜烷硫基；雜芳硫基；F；Cl；Br；I； $-\text{NO}_2$ ； $-\text{CN}$ ； $-\text{CF}_3$ ； $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ； $-\text{CHCl}_2$ ； $-\text{CH}_2\text{OH}$ ； $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ； $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ ； $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$ ；或  $-\text{GR}^{G^1}$ ，其中 G 示  $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NR}^{G^2}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-$ 、 $-\text{SO}_2-$

、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)NR^{G2}-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-NR^{G2}C(=O)-$ 、  
 $-OC(=O)O-$ 、 $-OC(=O)NR^{G2}-$ 、 $-NR^{G2}C(=O)O-$ 、  
 $-NR^{G2}C(=O)NR^{G2}-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-C(=S)S-$ 、 $-SC(=S)-$ 、  
 $-SC(=S)S-$ 、 $-C(=NR^{G2})-$ 、 $-C(=NR^{G2})O-$ 、 $-C(=NR^{G2})O-$ 、  
 $-C(=NR^{G2})NR^{G3}-$ 、 $-OC(=NR^{G2})-$ 、 $-NR^{G2}C(=NR^{G3})-$ 、  
 $-NR^{G2}SO_2-$ 、 $-NR^{G2}SO_2NR^{G3}-$ 或 $-SO_2NR^{G2}$ ，其中，在每次出現時， $R^{G1}$ 、 $R^{G2}$ 及 $R^{G3}$ 獨立包括（但不侷限於）：氫、鹵素、或是任意經取代的脂族、雜脂族、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、烷芳基、或是烷基雜芳基部分體。本文所記述之實施例所示之特定體系例示了普遍適用取代基之其他例子。

下列乃用於本申請案各處之更通用專有名詞。

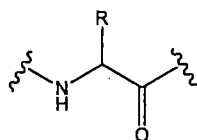
「動物」：本文所用到的「動物」一詞係指在任何發展階段之人類以及非人類的動物，包括：例如，哺乳動物、鳥類、爬蟲類、兩棲動物類、魚類、蠕蟲類以及單細胞類。細胞培養物及活組織試樣被認為是多種動物的。該非人類動物宜為哺乳動物（例如，齧齒動物、小鼠、大鼠、兔子、猴子、狗、貓、靈長類動物、或豬）。動物可為基因轉殖的動物或動物的無性繁殖系。「患者」一詞涵蓋動物。

「有效量」：一般而言，當係述及活性劑或藥物遞送裝置時，「有效量」一詞係指引出期望之生物反應所需的量。如習於此藝之士可瞭解的，一藥劑或裝置之有效量係隨著諸如下列因素而改變：期望的生物終點、待遞送之藥

劑、包膠基質的組成、標靶組織等等。例如，含有使個體免疫之待遞送抗原之微粒子的有效量，乃可造成充分的免疫反應避免受到含有所投藥之抗原之生物感染的量。

本文所用之「天然胺基酸」係指自然發生蛋白質內所發現到之常見、自然發生的 L-胺基酸類：甘胺酸 (Gly)、丙胺酸 (Ala)、纈胺酸 (Val)、白胺酸 (Leu)、異白胺酸 (Ile)、離胺酸 (Lys)、精胺酸 (Arg)、組胺酸 (His)、脯胺酸 (Pro)、絲胺酸 (Ser)、蘇胺酸 (Thr)、苯丙胺酸 (Phe)、酪胺酸 (Tyr)、色胺酸 (Trp)、天冬胺酸 (Asp)、麩胺酸 (Glu)、天冬醯胺酸 (Asn)、麩醯胺酸 (Gln)、半胱胺酸 (Cys) 及甲硫胺酸 (Met)。

本文所用之「非天然胺基酸」係指非天然胺基酸的任何胺基酸。其包括，例如：包含  $\alpha$ -、 $\beta$ -、 $\omega$ -、D-、L-胺基醯基殘基的胺基酸類。更一般地，非天然胺基酸包含下列通式所示的殘基



其中，側鏈 R 係非自然發生的胺基酸側鏈。示例性的非天然胺基酸包括（但非侷限於）：肌胺酸（N-甲基甘胺酸）、瓜胺酸 (cit)、高瓜胺酸、 $\beta$ -脲基丙胺酸、硫瓜胺酸、羥基脯胺酸、別-蘇胺酸、2-哌啶甲酸（高脯胺酸）、 $\alpha$ -胺基異丁酸、第三丁基甘胺酸、第三丁基丙胺酸、別-異白胺酸、正白胺酸、 $\alpha$ -甲基白胺酸、環己基甘胺酸、

$\beta$ -環基基丙胺酸、 $\beta$ -環戊基丙胺酸、 $\alpha$ -甲基脯胺酸、苯基甘胺酸、 $\alpha$ -甲基苯基丙胺酸以及高苯基丙胺酸。

「胺基醯基」：更普遍地，本文所用之「胺基醯基」一詞涵蓋天然胺基酸及非天然胺基酸。

「聚醯胺」：係指天然胺基酸及非天然胺基酸的均質-或異質聚合物。例示的均質聚合物包括（但不侷限於）：聚離胺酸、聚精胺酸、聚 $\gamma$ -麩胺酸等等。例示的異質聚合物包括（但不侷限於）：包含選自下列之肽斷片的聚合物：肽酶、溶菌酶、金屬蛋白酶等等。

「**PHF**」係指聚（1-羥基甲基乙烯羥基甲基-甲縮醛）。

本文所用之「聚合物單元」、「單體的單元（monomeric unit）」、「單體」、「單體單元（monomer unit）」、「單元」等詞皆指聚合物內的重複結構單元。

本發明意圖包括出現於本發明化合物之原子的所有同位素。同位素包括彼等具有相同原子序但質量數不同的原子。就一般例且非限制而言，氫的同位素包括氘及氚。碳的同位素包括 C-13 及 C-14。

本發明意圖包括化合物之所有異構物，其係指且包括：光學異構物、以及互變異構物，其中光學異構物包括：鏡像異構物及非鏡像異構物、掌性異構物及非掌性異構物，且光學異構物包括：單離的光學異構物，還有包括消旋及非消旋混合物之光學異構物的混合物；其中，異構物可呈單離的形式或是呈與一或多個其他異構物的混合物形式。



## 聚合物載體

在某些例示的體系中，本發明之共軛體可利用於生物醫藥上的應用，諸如，藥物遞送及組織工程（tissue engineering），且載體係生物相容性的且生物可降解的。於某些體系中，載體係可溶性聚合物、奈米粒子、凝膠體、微脂體、微胞、縫線、植入物等等。於某些體系中，「可溶性聚合物」一詞係涵蓋生物可降解的生物相容性聚合物，諸如，聚縮醛（酮）（例如，親水性聚縮醛或聚縮酮）。於某些體系中，載體係完全合成、半合成或天然發生的聚合物。於某些體系中，載體係親水性的。

於某些例示體系中，用於本發明之載體係生物可降解的、生物相容性聚縮醛（酮），其在位於主鏈之各單體單位內包含至少一個可水解的鍵。這確保在降解過程（經由單體單元的水解/裂解）會導致聚合物共軛體斷裂為單體的組份（亦即降解），且賦予本發明之聚合物共軛體彼等之生物可降解性質。生物可降解之生物相容性聚合物共軛體之性質（例如，溶解度、生物黏沾性及親水性）可藉由後續之其他親水性或疏水性基團的取代，而加以修改。適用於實施本發明之生物可降解、生物相容性之聚合物的例子特別可見於：美國專利案號 5,811,510、5,863,990、5,958,398、7,838,619 及 7,790,150；以及美國專利公開案號 2006/0058512；前文所列出之專利文獻各以其整體併入本文作為參考。有關此類型聚合物之重要性、製備及應用

可見於前述文件。於某些體系中，可預見本發明特別可用於與前述專利文獻還有美國專利案號 5,582,172 及 6,822,086 併合，前文所列出的文獻以其整體併入本文為參考。

本發明之共軛體係親水性、可水解的且包含藥物分子（例如，長春花生物鹼類或衍生物、非天然的喜樹鹼化合物或衍生物、奧瑞斯坦汀、土布立辛、倍癌黴素、PI3 激酶、MEK 抑制劑、KSP 抑制劑、以及彼等的類似物）以及抗體（例如，曲妥珠單抗 [Trastuzumab]、西妥昔單抗 [Cetuximab]、利妥昔單抗 [Rituximab]、貝伐單抗 [Bevacizumab]、依帕珠單抗 [Epratuzumab]、維妥珠單抗 [veltuzumab]、拉貝珠單抗 [labetuzumab]）或肽類（LHRH 受體靶向肽類、EC-1 肽），彼等經由含有一或多個生物可降解鍵的鍵聯共價附接至聚合物載體。因此，於某些例示體系中，適合於實施本發明之載體乃在位於主鏈內之各單體單元內有至少一個縮醛 / 縮酮氧原子的聚縮醛（酮）。如前文所討論地，這確使降解過程（經由聚合物縮醛 / 縮酮基團的水解 / 裂解）會導致聚縮醛（酮）共軛體斷裂為低分子量組份（亦即，降解）。

於某些體系中，用於製備本發明之聚合物共軛體的生物可降解、生物相容性聚合物載體係天然發生的多醣類、葡聚多醣；及聚醣苷、聚縮醛、聚醯胺、聚醚、以及聚酯來源的合成聚合物以及彼等之氧化、官能化、改性、交聯及共軛的產物。

於某些其他體系中，載體係親水性的生物可降解聚合物，選自：碳水化合物、葡聚糖類、醣脂類、醣共軛體、聚縮醛類、聚縮酮類、以及彼等之衍生物。

於某些例示體系中，載體係天然發生的線性及 / 或支鏈之生物可降解、生物相容性的均質多醣類，選自：纖維素、直鏈澱粉、聚葡糖、左聚糖、褐藻糖膠 ( fucoidan )、鹿角菜膠 ( carraginan )、菊糖、果膠、戊基果膠 ( amylopectin )、肝醣及里瑟南 ( lixenan )。

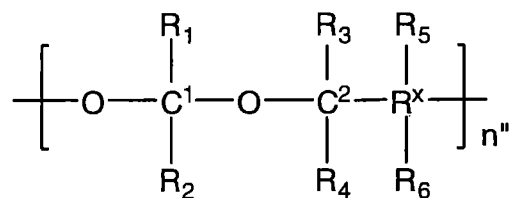
於某些其他例示體系中，載體係天然發生的線性及支鏈的生物可降解、生物相容性異質多醣，選自：洋菜糖、玻尿酸、硫酸軟骨膠、硫酸皮膚素、硫酸角質素、海藻酸、及肝素。

於又其他的例示體系中，聚合物載體包含聚縮醛 / 聚縮酮與親水性聚合物 ( 選自：聚丙烯酸酯類、聚乙烯聚合物、聚酯類、聚原酸酯類、聚醯胺類、聚肽類、以及彼等之衍生物 ) 的共聚物。

於又另一體系中，聚合物載體係糊精，其係藉由將來自各種天然產物 ( 諸如，小麥、米、玉米及樹薯 ) 的澱粉水解而製造得的。根據澱粉起始物的結構，各糊精包含獨特分佈的  $\alpha$ -1,4-鍵聯及  $\alpha$ -1,6-鍵聯。由於  $\alpha$ -1,6-鍵聯的生物可降解度通常係小於  $\alpha$ -1,4-鍵聯者，所以， $\alpha$ -1,6-鍵聯的百分比宜小於 10%，且更佳為小於 5%。於一體系中，糊精之分子量係在約 1 kDa 至約 200 kDa 的範圍內，更佳為約 2 kDa 至約 55 kDa。

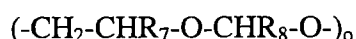
於某些體系中，載體包含多醣類，其藉由選擇性氧化 1,2-、1,4-、1,6-、及 2,6-呷喃糖苷之環狀鄰位二醇而活化，或是藉由在與藥物分子或 PBRMs 共軛之前含有側面 6-羥基及 5,6-二醇之多醣的氧化而活化。

於更另外的體系中，聚合物載體包含生物可降解的、生物相容性聚縮醛，其中，至少有一子集的聚縮醛重複結構單元具有下列的化學結構：



其中，每次  $n$  括號的結構出現時， $\text{R}_1$  及  $\text{R}_2$  中有一者示氫，且其他的係生物相容性的基團且包括共價附接至  $\text{C}^1$  的碳原子； $\text{R}^x$  示共價附接至  $\text{C}^2$  的碳原子； $n''$  示一整數；在每次出現時， $\text{R}_3$ 、 $\text{R}_4$ 、 $\text{R}_5$  及  $\text{R}_6$  示生物相容性基團且獨立示氫或有機部分體；且在括號內結構  $n$  每次出現時， $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 、 $\text{R}_3$ 、 $\text{R}_4$ 、 $\text{R}_5$  及  $\text{R}_6$  中至少有一者包含適合偶合的官能基。於某些體系中，該官能基係羥基部分體。

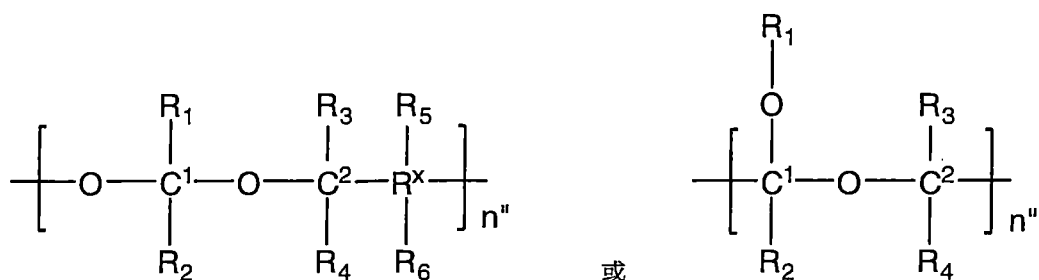
於一體系中，聚合物載體包含活化的親水性生物可降解的、生物相容性聚合物，包含 0.1% 至 100% 聚縮酮部分體，其主幹係如下列的化學結構式所示：



其中： $\text{R}_7$  及  $\text{R}_8$  各自獨立示氫、羥、羥烷基（例如， $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{OH}$ ）、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CHO}$  或  $-\text{羰基}$ ；且

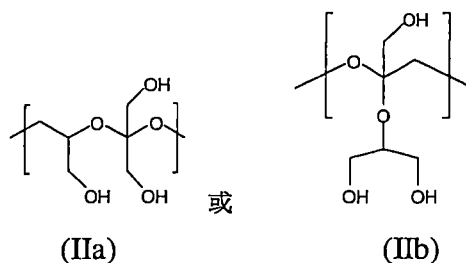
o 示 20 至 200 的整數。

於又其他的體系中，聚合物載體包含生物可降解的、生物相容性聚縮酮，其中，至少有一子集的聚縮酮重複結構單元具有下列的化學結構：



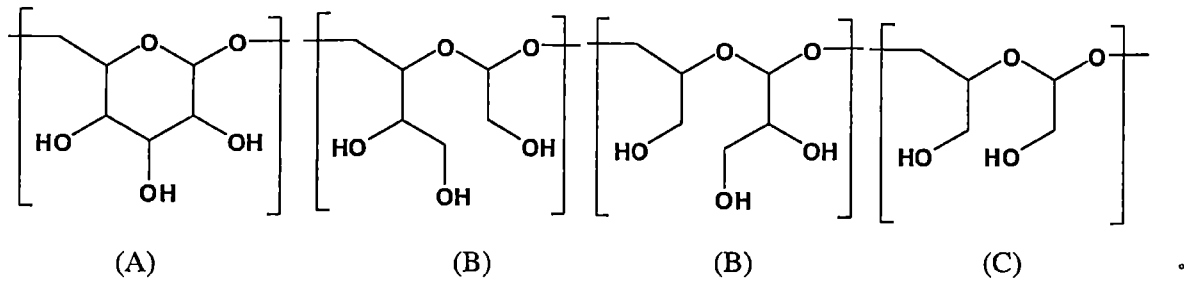
其中，在每次出現時， $\text{R}_1$  及  $\text{R}_2$  示生物相容性基團且  $\text{R}^x$ 、 $\text{R}_3$ 、 $\text{R}_4$ 、 $\text{R}_5$ 、及  $\text{R}_6$  係如本文所定義者。

於某些體系中，縮酮單元係式 (IIa) 或 (IIb) 所示的單體：



生物可降解的、生物相容性聚縮酮聚合物以及彼等的製造方法以記載於美國專利案號 5,811,510、7,790,150 及 7,838,619，彼等以彼等之整體併入本文為參考。

於一體系中，聚合物載體可由部分氧化聚葡萄糖 ( $\beta$  1  $\rightarrow$  6) -D-葡萄糖) 且接著進行還原而得到。於此體系中，聚合物包含具有下列結構之未經改性聚葡萄糖 (A)、部分氧化的聚葡萄糖縮醛單元 (B) 及徹底聚葡萄糖縮醛單元 (C) 的無規則混合物：



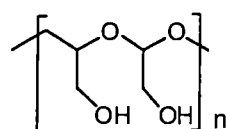
於另一體系中，聚合物載體包含未經改性的縮醛單元，亦即，聚縮醛鏈段。於某些體系中，聚縮醛可由聚葡萄糖徹底氧化且接著進行還原而衍生。此等聚合物已記載於美國專利案號 5,811,510，其第 2 欄第 65 行至第 8 欄第 55 行之有關聚縮醛的敘述以及第 10 欄第 45 行至第 11 欄第 4 行之有關聚縮醛的合成，茲併入本文為參考。於一體系中，未經改性的聚縮醛聚合物係聚（羥甲基伸乙基羥甲基甲醛）聚合物（PHF）。

除了聚（羥甲基伸乙基羥甲基甲醛）聚合物之外，聚合物載體之主幹亦可包含聚（羥甲基伸乙基羥甲基甲醛）嵌段及其他縮醛或非縮醛單體或聚合物的共聚物。例如，聚乙二醇聚合物可用於聚合物主幹中作為隱密劑（stealth agent），因為彼等可降低附加官能基之聚合物側鏈之間的相互作用。如是基團亦可用於限制諸如血清因子及改性聚合物之間的相互作用。其他用於包容於聚合物主幹的隱密劑單體包括：例如，伸乙亞胺、甲基丙烯酸、丙烯醯胺、麩胺酸、以及彼等的組合物。

出現於經改性聚合物之縮醛或縮酮單元的量係足以促進生物相容性的。未經改性之縮醛或縮酮單元可謂為「隱密劑」，其提供生物相容性及溶解性給經改性的聚合物。

此外，與聚縮醛或聚縮酮聚合物共軛可改善與其附接之部分體對於代謝及降解的感受性，且影響生物分佈、清除率及降解。

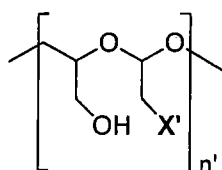
未經改性之縮醛單元係式 (III) 所示的單體：



(III)

未經改性之聚縮醛單元的莫耳分率， $n$ ，（基於改性聚合物內之聚合物單元的總數）係可供促進生物相容性、溶解度及增加半生期的莫耳分率。莫耳分率  $n$  可為提供生物相容性、溶解度、安定性、或特定半生期所需之未改性單體縮醛單元之最小分率，或是可為某些較大的分率。最理想之細胞毒性程度係實質上無，亦即，未改性之聚合物對於患者實質上係無作用的。然而，如習於此藝之士所瞭解的，根據受治療之疾病或症狀的嚴重性、治療的有效性、免疫反應的類別及程度、以及類似的考量，某些程度的細胞毒性係可容許的。

於一體系中，經改性之聚合物主幹包含式 (IV) 之單元：



(IV)

，其中， $X'$  示聚合物之羥基基團的取代基。如式 (IV) 及本文所敘述之其他通式所式者，各聚縮醛單元含有附接於

該單元之甘油部分體的單一羥基基團，且 X'基團（或另一取代基，諸如， $-L^D-D$ ）係附接於該單元的羥基乙醛部分體。這僅係爲了方便且應被詮釋爲：具有式（IV）及本文所敘述之其他通式之單元的聚合物可含有下列單元的隨機分布：具有附接至該單元之羥基乙醛部分體之 X'基團（或是另外的取代基，諸如， $-L^D-D$ ）的單元以及具有附接至該單元之甘油部分體之單一 X'基團（或另外的取代基，諸如， $-L^D-D$ ）的單元，還有具有二個 X'基團（或其他取代基，諸如， $-L^D-D$ ）且其中一個係附接於該單元之羥基乙醛部分體，而另一個係附接於甘油部分體的單元。

於一體系中，適合於實施本發明之生物可降解、生物相容性的聚縮醛（酮）具有在約 0.5 至約 300 kDa 之間的分分子量。於本發明之一較佳體系中，生物可降解、生物相容性聚縮醛（酮）具有在約 1 至約 300 kDa 之間的分分子量（例如，在約 1 至約 200 kDa 之間、在約 2 至約 300 kDa 之間、在約 2 至約 200 kDa 之間、在約 5 至約 100 kDa 之間、在約 10 至約 70 kDa 之間、在約 20 至約 50 kDa 之間、在約 20 至約 300 kDa 之間、在約 40 至約 150 kDa 之間、在約 50 至約 100 kDa 之間、在約 2 至約 40 kDa 之間、在約 6 至約 20 kDa 之間、或是在約 8 至約 15 kDa 之間）。

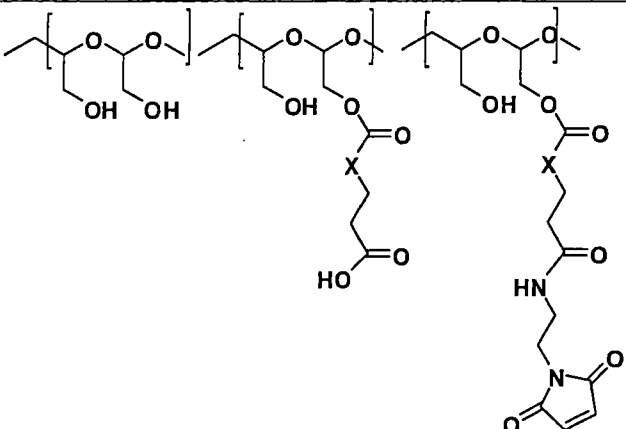
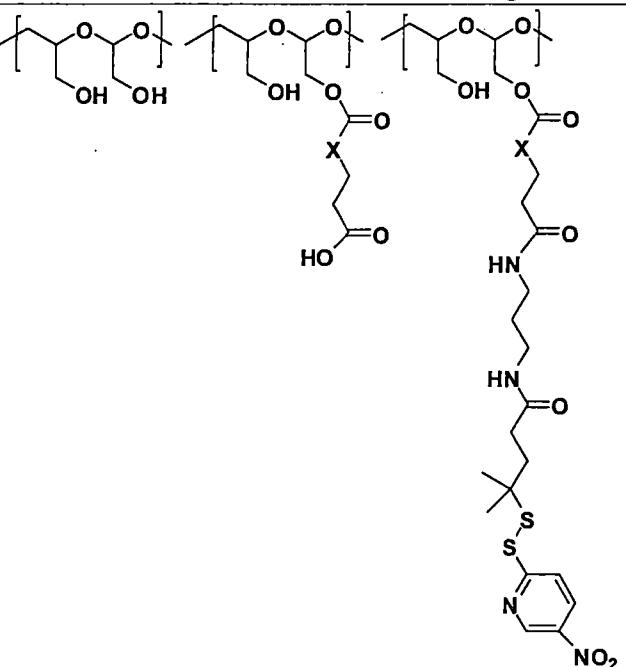
於一體系中，適合於實施本發明之生物可降解、生物相容性聚縮醛（酮）係於與藥物或 PBRM 共軛之前改性。例如，聚縮醛（酮）可含有連結子  $L^D$  或  $L^P$  的次單元，諸

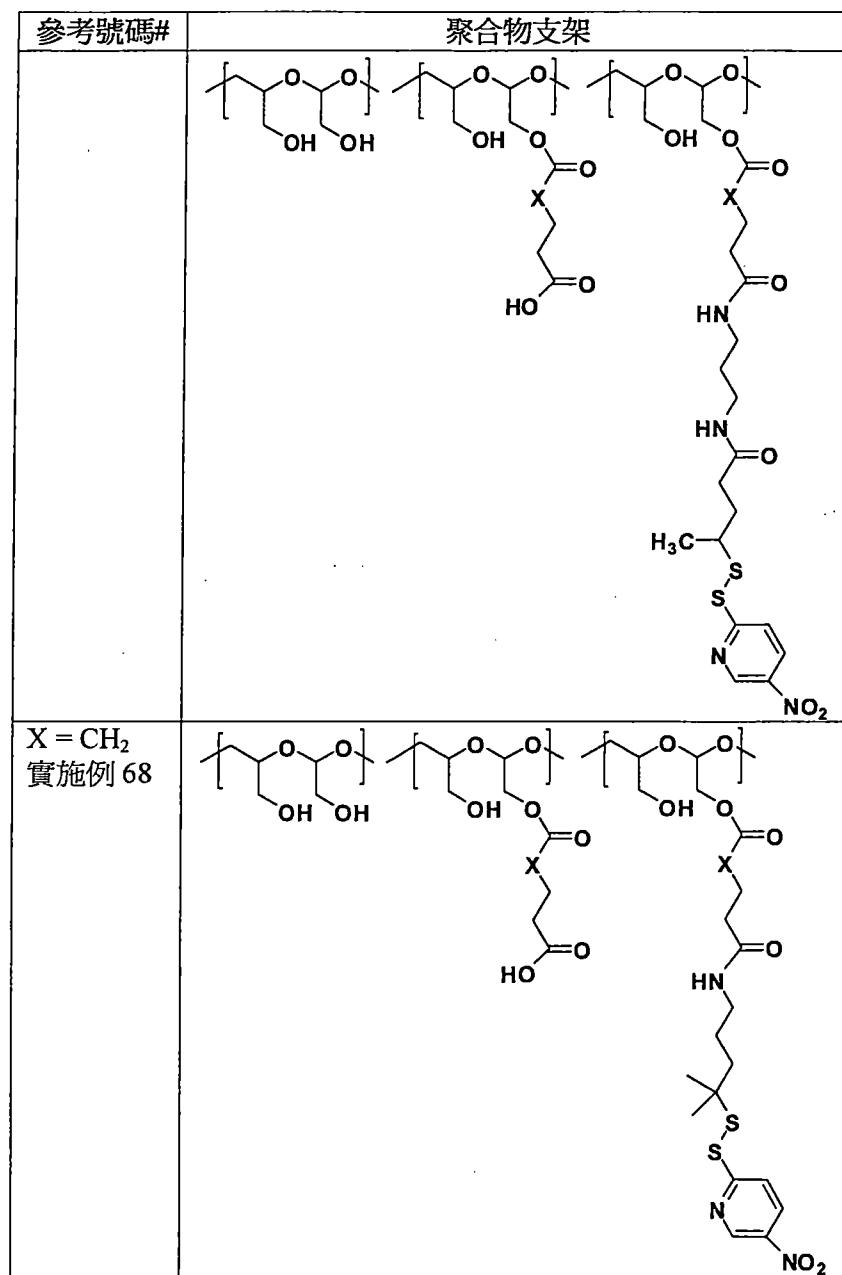


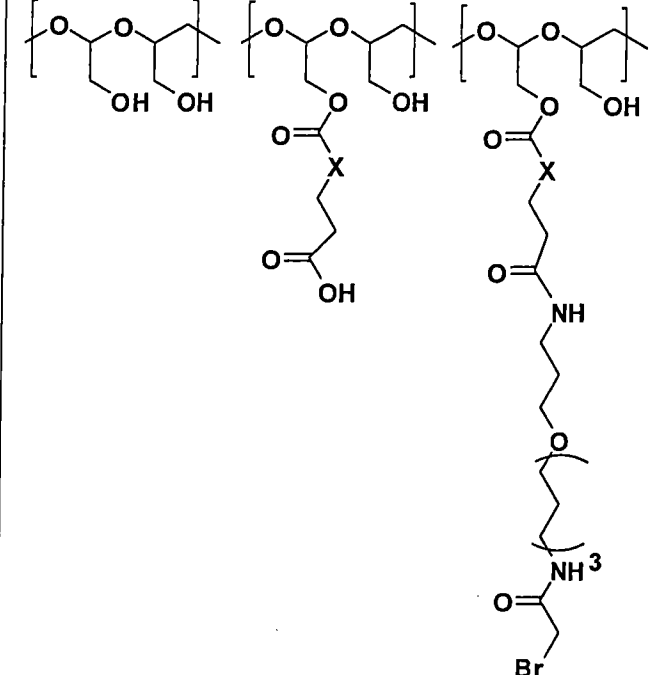
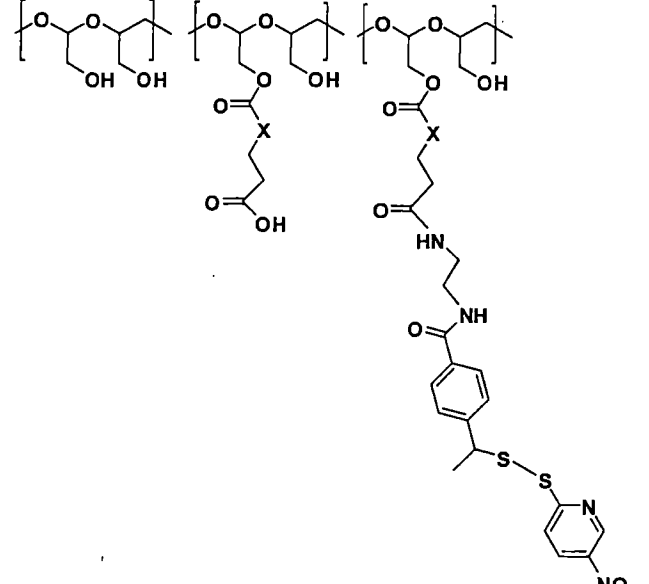
如， $-\text{C}(=\text{O})-\text{X}-(\text{CH}_2)_v-\text{C}(=\text{O})-$ ，X 係示  $\text{CH}_2$ 、O、或 NH，且 v 係 1 至 6 的整數。下文的表 A 提供適合與藥物或 PBRM 或其衍生物共軛之經改性聚縮醛（酮）的一些例子。除非另有指明，下文表 A 至 E 的參考號碼對應於本文所記載之實施例編號且「ND」一詞意指未測定。

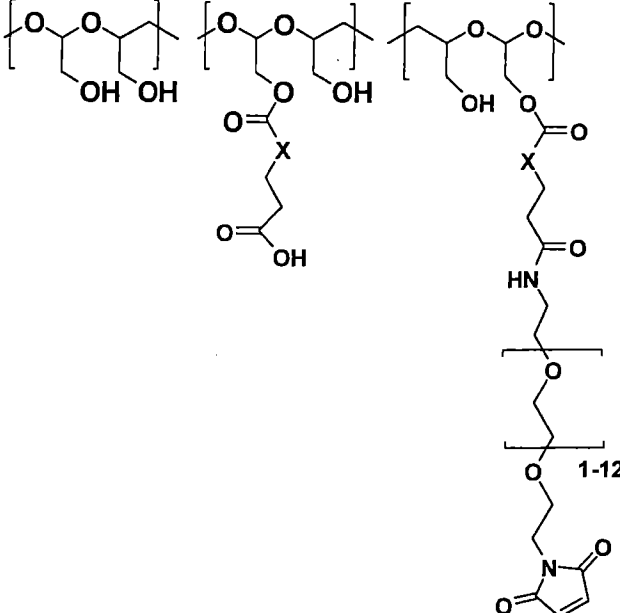
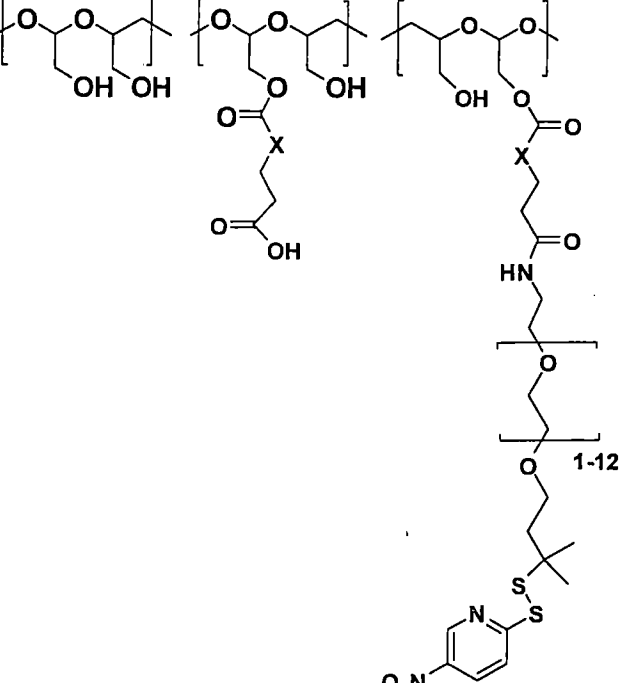
表 A

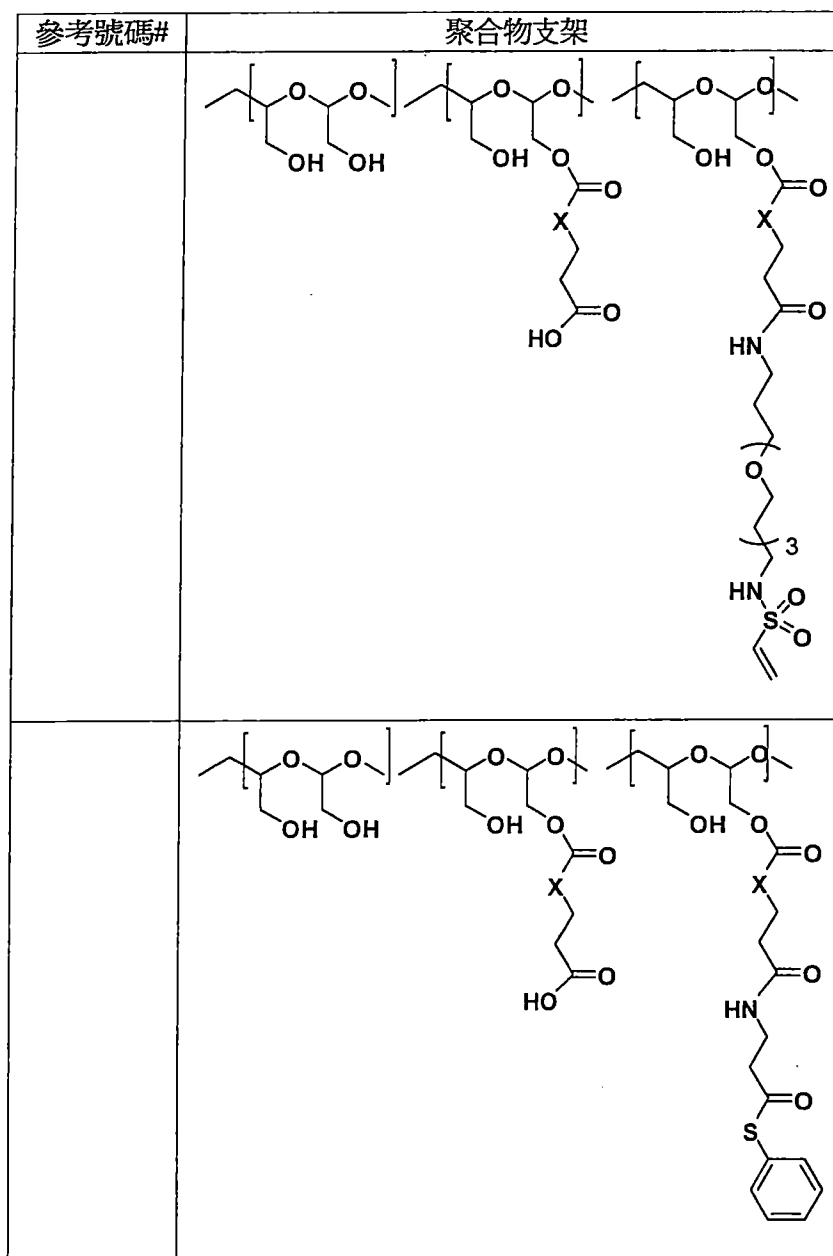
參考號碼#	聚合物支架
實施例 2	
實施例 1	
X = CH <sub>2</sub> 實施例 5	

參考號碼#	聚合物支架
X = CH <sub>2</sub> 實施例 12	
X = CH <sub>2</sub> 實施例 71	



參考號碼#	聚合物支架
	 <p>The top row shows three polymer backbones, each represented as a repeating unit in brackets with bonds extending through them. The first backbone has two hydroxyl groups (-OH) on the side chain. The second backbone has a side chain consisting of an ester group (-O-C(=O)-) linked to a methylene group (-CH2-), which is further linked to a group 'X', followed by another methylene group (-CH2-), an ester group (-C(=O)-), and a terminal hydroxyl group (-OH). The third backbone has a side chain consisting of an ester group (-O-C(=O)-) linked to a methylene group (-CH2-), which is further linked to a group 'X', followed by a methylene group (-CH2-), an amide group (-NH-), a propyl chain (-CH2-CH2-CH2-), an ether oxygen (-O-), another propyl chain (-CH2-CH2-CH2-), a quaternary ammonium group (-N+(H)3-), and a terminal bromomethyl group (-CH2-Br).</p>
	 <p>The bottom row shows three polymer backbones, each represented as a repeating unit in brackets with bonds extending through them. The first backbone has two hydroxyl groups (-OH) on the side chain. The second backbone has a side chain consisting of an ester group (-O-C(=O)-) linked to a methylene group (-CH2-), which is further linked to a group 'X', followed by another methylene group (-CH2-), an ester group (-C(=O)-), and a terminal hydroxyl group (-OH). The third backbone has a side chain consisting of an ester group (-O-C(=O)-) linked to a methylene group (-CH2-), which is further linked to a group 'X', followed by a methylene group (-CH2-), an amide group (-NH-), another methylene group (-CH2-), a second amide group (-NH-), a methylene group (-CH2-), a para-substituted phenyl ring, a methylene group (-CH2-), a disulfide bridge (-S-S-), and a 4-nitro-2-pyridyl ring.</p>

參考號碼#	聚合物支架
	 <p>The structure shows a polymer backbone with three repeating units. The first unit is a poly(1,3-bis(2-hydroxyethyl)oxetane) unit. The second unit is a poly(1,3-bis(2-hydroxyethyl)oxetane) unit with a pendant chain: -O-C(=O)-X-CH2-CH2-COOH. The third unit is a poly(1,3-bis(2-hydroxyethyl)oxetane) unit with a pendant chain: -O-C(=O)-X-CH2-CH2-C(=O)-NH-CH2-CH2-O- (where the O is part of a cyclic ether ring). This chain is further linked to a chain containing a cyclic imide ring (5-membered ring with N and two carbonyl groups).</p>
	 <p>The structure shows a polymer backbone with three repeating units. The first unit is a poly(1,3-bis(2-hydroxyethyl)oxetane) unit. The second unit is a poly(1,3-bis(2-hydroxyethyl)oxetane) unit with a pendant chain: -O-C(=O)-X-CH2-CH2-COOH. The third unit is a poly(1,3-bis(2-hydroxyethyl)oxetane) unit with a pendant chain: -O-C(=O)-X-CH2-CH2-C(=O)-NH-CH2-CH2-O- (where the O is part of a cyclic ether ring). This chain is further linked to a chain containing a 4-nitrophenylsulfanyl group (-S-S-C(CH3)3-4-NO2-C6H4-).</p>



### 治療劑

於某些體系中，治療劑乃具有宜 $\leq$ 約 5 kDa 之分子量的小分子，更佳為 $\leq$ 約 4 kDa，再更佳為 $\leq$ 約 3 kDa，最佳為 $\leq$ 約 1.5 kDa 或是 $\leq$ 約 1 kDa。

於某些體系中，約 0.1 至約 25% 單體包含一治療劑，更佳為約 0.5 至約 20%，更佳為約 1 至約 15%，且甚至

更佳者係約 2 至約 10%。

用於本發明之小分子治療劑[例如，能夠連結至聚合物載體的抗增生（細胞毒性及細胞增殖抑制）劑]包含細胞毒性化合物（例如，廣效的）、血管生成抑制劑、細胞週期進展抑制劑、PI3K/m-TOR/AKT 途徑抑制劑、MAPK 發信號途徑抑制劑、激酶抑制劑、蛋白質伴護（chaperones）抑制劑、HDAC 抑制劑、PARP 抑制劑、Wnt/刺蝟發信號途徑抑制劑以及 RNA 聚合酶抑制劑。

廣效細胞毒素包括（但不侷限於）：DNA-結合或烷化藥物、微管安定及去安定劑、鉑化合物、以及拓撲異構酶 I 抑制劑。

範例的 DNA-結合或烷化藥物包含：CC-1065 及其類似物；蒽環類[艾黴素（doxorubicin）、泛艾黴素（epirubicin）、艾達魯比辛（idarubicin）、道諾黴素（daunorubicin）]及其類似物；烷化劑，諸如，卡奇黴素（calicheamicins）、放線菌素（dactinomycines）、絲裂酶素（mitromycines）、吡咯並苯並二氮呋等等。

作為範例的 CC-1065 類似物包含：倍癌黴素 SA（duocarmycin SA）、倍癌黴素 C1、倍癌黴素 C2、倍癌黴素 B2、DU-86、KW-2189、比折來辛（bizelesin）、瑟可-阿多來辛（seco-adozelesin）、以及記載於下列者：美國專利案號 5,475,092；5,595,499；5,846,545；6,534,660；6,586,618；6,756,397 以及 7,049,316。艾黴素及其類似物包含彼等記載於美國專利案號 6,630,579 者。卡奇黴素



包含記載於美國專利案號 5,714,586 及 5,739,116 者。倍癌黴素包含彼等記載於美國專利案號 5,070,092 ; 5,101,038 ; 5,187,186 ; 6,548,530 ; 6,660,742 ; 及 7,553,816 B2 以及 Li et al., *Tet Letts.*, 50 : 2932-2935 ( 2009 ) 者。吡咯並苯並二氮呋類包含彼等記載於 Denny, *Exp. Opin. Ther. Patents.*, 10(4): 459-474 ( 2000 ) 者。

作為範例之微管安定及去安定劑包含：紫杉烷化合物，諸如，太平洋紫杉醇、歐洲紫杉醇；美登木素生物鹼類 ( maytansinoids )、奧瑞斯坦汀及彼等之類似物；土布來辛 A ( tubulysin A ) 及 B 衍生物；長春花生物鹼類；埃博黴素 ( epothilones ) 及念珠藻素。

作為範例之美登木素生物鹼或美登木素生物鹼類似物包含：美登木醇 ( maytansinol ) 及美登木醇類似物、美登素 ( maytansine ) 或 DM-1 及 DM-4，彼等係記載於美國專利案號 5,208,020、5,416,064、6,333,410、6,441,163、6,716,821、RE39,151 及 7,276,497。於某些體系中，細胞毒性劑係美登鹼 [ *maytansinoid* ] ( 另一族群的抗微管蛋白劑，ImmunoGen, Inc.；亦可參見 Chari et al., 1992, *Cancer Res.* 52 : 127-131 )、美登木素生物鹼或美登鹼類似物。適合的美登木素生物鹼的例子包括：美登木醇及美登木醇類似物。適當的美登木素生物鹼類揭示於美國專利案號 4,424,219 ; 4,256,746 ; 4,294,757 ; 4,307,016 ; 4,313,946 ; 4,315,929 ; 4,331,598 ; 4,361,650 ; 4,362,663 ; 4,364,866 ; 4,450,254 ; 4,322,348 ; 4,371,533 ;

6,333,410 ; 5,475,092 ; 5,585,499 ; 以及 5,846,545 。

作為範例之奧瑞斯坦汀包含：奧瑞斯坦汀 E（亦稱作為尾海兔素-10）、奧瑞斯坦汀 EB（AEB）、奧瑞斯坦汀 EFP（AEFP）、單甲基奧瑞斯坦汀 E（MMAE）、單甲基奧瑞斯坦汀 F（MMAF）、奧瑞斯坦汀 F 及尾海兔素）。適合的奧瑞斯坦汀類亦記載於美國專利公開案號 2003/0083263、2011/0020343、以及 2011/0070248；PCT 申請公告案號 WO 09/117531、WO 2005/081711、WO 04/010957、WO 02/088172 以及 WO 01/24763；以及美國專利案號 7,498,298、6,884,869、6,323,315、6,239,104、6,124,431、6,034,065、5,780,588、5,767,237、5,665,860、5,663,149、5,635,483、5,599,902、5,554,725、5,530,097、5,521,284、5,504,191、5,410,024、5,138,036、5,076,973、4,986,988、4,978,744、4,879,278、4,816,444、以及 4,486,414，彼等之揭示內容以彼等之整體併入本文為參考。

作為範例之土布來辛化合物包含記載於下列文獻的化合物：美國專利案號 7,816,377；7,776,814；7,754,885；美國專利公開案號 2011/0021568；2010/004784；2010/0048490；2010/00240701；2008/0176958；以及 PCT 申請案號 WO 98/13375；WO 2004/005296；WO 2008/138561；WO 2009/002993；WO 2009/055562；WO 2009/012958；WO 2009/026177；WO 2009/134279；WO 2010/033733；WO 2010/034724；WO 2011/017249；

WO 2011/057805；彼等之揭示內容以彼等之整體併入本文作為參考。

作為範例之長春花生物鹼類包含：長春新鹼、長春花鹼、以及去甲長春花鹼（navelbine）[諾平（vinorelbine）]。可用於本發明之適合的長春花生物鹼亦揭示於美國公開案號 2002/0103136 及 2010/0305149，以及美國專利案號 7,303,749 B1，彼等之揭示內容以整體併入本文為參考。

作為範例之埃博黴素類化合物包含：埃博黴素 A、B、C、D、E 及 F，以及彼等之衍生物。適當的埃博黴素類化合物係記載於，例如，美國專利案號 6,956,036；6,989,450；6,121,029；6,117,659；6,096,757；6,043,372；5,969,145 及 5,886,026；以及 WO 97/19086、WO 98/08849；WO 98/22461；WO 98/25929；WO 98/38192；WO 99/01124；WO 99/02514；WO 99/03848；WO 99/07692；WO 99/27890；以及 WO 99/28324；彼等之揭示內容以彼等之整體併入本文為參考。

作為範例之念珠藻素類化合物係記載於美國專利案號 6,680,311 及 6,747,021。

作為範例的鉑化合物包含：順鉑（PLATINOL<sup>®</sup>）、卡鉑（PARAPLATIN<sup>®</sup>）、草酸鉑（oxaliplatin）[ELOXATINE<sup>®</sup>]、異丙鉑（iproplatin）、奧馬鉑（ormaplatin）、以及特拉鉑（tetraplatin）。

作為範例之拓撲異構酶 I 抑制劑包含：喜樹鹼、喜樹鹼衍生物、喜樹鹼類似物以及非天然的喜樹鹼，諸如，例如，CPT-11（抗癌妥（irinotecan））、SN-38、癌康定（topotecan）、9-胺基喜樹鹼、魯比特康（rubitecan）、吉馬特康（gimatecan）、卡瑞尼特辛（karenitecin）、席拉特康（silatecan）、勒托替康（lurtotecan）、依喜替康（exatecan）、第弗羅替康（diflomotecan）、貝羅替康（belotecan）、勒托替康（lurtotecan）及 S39625。可用於本發明之其他喜樹鹼類化合物包括彼等記述於，例如，下列者：J. Med. Chem., 29 : 2358-2363 (1986)；J. Med. Chem., 23:554 (1980)；J. Med. Chem. 30 : 1774 (1987)。

血管生成抑制劑包括（但不侷限於）：MetAP2 抑制劑。作為範例之 MetAP2 抑制劑包含煙曲黴醇（fumagillol），意指包括煙曲黴素（fumagillin）核結構的任何化合物，包括：煙曲黴胺（fumagillamine），其可抑制 MetAP-2 將 NH<sub>2</sub>-終端甲硫胺酸自蛋白質去除的能力，如下列文獻所記述者：Rodeschini et al., *J. Org. Chem.*, 69, 357-373, 204 及 Liu, et al., *Science* 282, 1324-1327, 1998。「煙曲黴醇類似物」之非設限的例子揭示於：*J. Org. Chem.*, 69, 357, 2004；*J. Org. Chem.*, 70, 6870, 2005；歐洲專利申請案 0 354 787；*J. Med. Chem.*, 49, 5645, 2006；*Bioorg. Med. Chem.*, 11, 5051, 2003；*Bioorg. Med. Chem.*, 14, 91, 2004；*Tet. Lett.* 40, 4797, 1999；WO 99/61432；美國專利案號 6,603,812；

5,789,405 ; 5,767,293 ; 6,566,541 ; 及 6,207,704 。

作為範例之細胞週期進展抑制劑包含：CDK 抑制劑，諸如，例如，BMS-387032 及 PD0332991；Rho-激酶抑制劑，諸如，例如，GSK429286；管控點激酶抑制劑，諸如，例如，AZD7762；極光激酶抑制劑，諸如，例如，AZD1152、MLN8054 及 MLN8237；PLK 抑制劑，諸如，例如，BI 2536、BI6727 ( Volasertib )、GSK461364、ON-01910 ( Estybon )；以及 KSP 抑制劑，諸如，例如，SB 743921、SB 715992 ( ispinesib )、MK-0731、AZD8477、AZ3146 及 ARRY-520。

作為範例之 PI3K/m-TOR/AKT 發信號途徑抑制劑包含：肌醇磷酯 3-激酶 ( PI3K ) 抑制劑、GSK-3 抑制劑、ATM 抑制劑、DNA-PK 抑制劑以及 PDK-1 抑制劑。

作為範例之 PI3 激酶係揭示於美國專利案號 6,608,053，且包括：BEZ235、BGT226、BKM120、CAL101、CAL263、去甲氧基綠膠黴素 ( demethoxyviridin )、GDC-0941、GSK615、IC87114、LY294002、Palomid 529、派瑞福辛 ( perifosine )、PF-04691502、PX-866、SAR245408、SAR245409、SF1126、渥曼青黴素 ( Wortmannin )、XL147 及 XL765。

作為範例之 AKT 抑制劑包括 ( 但不侷限於 )：AT7867。

作為範例之 MAPK 發信號途徑抑制劑包含：MEK、Ras、JNK、B-Raf 及 p38 MAPK 抑制劑。

作為範例之 MEK 抑制劑揭示於美國專利案號 7,517,994 且包含 GDC-0973、GSK1120212、MSC1936369B、AS703026、RO5126766 及 RO4987655、PD0325901、AZD6244、AZD8330 及 GDC-0973。

作為範例之 B-raf 抑制劑包含 CDC-0879、PLX-4032、及 SB590855。

作為範例之 B p38 MAPK 抑制劑包含 BIRB 796、LY222820 及 SB202190。

受體酪胺酸激酶 (RTK) 係細胞表面受體，通常與發信號途徑結合，刺激癌細胞之不受控制的增生以及血管新生。有許多 RTKs (彼等過度表現或有突變，而導致受體之持續活化) 已被鑑定出，包括 (但不侷限於)：VEGFR、EGFR、FGFR、PDGFR、EphR 及 RET 受體族群受體。作為範例之 RTK 特定標靶包括：ErbB2、FLT-3、c-Kit、c-Met、HIF。

作為範例之 ErbB2 受體 (EGFR 族群) 的抑制劑包括 (但不侷限於)：AEE788 (NVP-AEE 788)、BIBW2992 [阿伐替尼 (Afatinib)]、拉帕替尼 (Lapatinib)、艾洛替尼 (Erlotinib) [得舒緩 (Tarceva)]、及吉菲替尼 (Gefitinib) [艾瑞莎 (Iressa)]。

作為範例之靶向於一個以上發信號途徑的 RTK 抑制劑 (多靶向激酶抑制劑) 包含：AP24534 [朋那替尼 (Ponatinib)]，靶向 FGFR、FLT-3、VEGFR-PDGFR 及 Bcr-Abl 受體；ABT-869 [里尼凡尼 (Linifanib)]，靶向

FLT-3 及 VEGFR-PDGFR 受體；AZD2171，靶向

VEGFR-PDGFR-、Flt-1 及 VEGF 受體；CHR-258[多韋替尼 (Dovitinib)]，靶向 VEGFR-PDGFR、FGFR、Flt-3、及 c-Kit 受體。

作為範例之蛋白質伴護抑制劑包含 HSP90 抑制劑。作為範例之 HSP90 抑制劑包含：17AAG 衍生物、BIIB021、BIIB028、SNX-5422、NVP-AUY-922 及 KW-2478。

作為範例之 HDAC 抑制劑包含：貝林司他 (Belinostat) (PXD101)、CUDC-101、佐西諾司他 (Droxinostat)、ITF2357[奇維諾司他 (Givinostat)，加維諾司他 (Gavinostat)]、JNJ-26481585、LAQ824 (NVP-LAQ824, 達西諾司他 (Dacinostat))、LBH-589[潘諾畢諾司他 (Panobinostat)]、MC1568、MGCD0103[墨瑟提諾司他 (Mocetinostat)]、MS-275[英提諾司他 (Entinostat)]、PCI-24781、派若沙米德 (Pyroxamide) (NSC 696085)、SB939、曲古史塔汀 A (Trichostatin A) 及伏瑞司他 (Vorinostat) (SAHA)。

作為範例之 PARP 抑制劑包含：依尼帕瑞 (iniparib) (BSI201)、奧拉帕瑞 (olaparib) (AZD-2281)、ABT-888[凡尼帕瑞 (Veliparib)]、AG014699、CEP 9722、MK 4827、KU-0059436 (AZD2281)、LT-673、3-胺基苯甲醯胺、A-966492、及 AZD2461。

作為範例之 Wnt/刺蝟發信號途徑抑制劑包含：韋斯莫德吉 (vismodegib) (RG3616/GDC-0449)、環巴胺 (

cyclopamine) [11-去氧芥芬鹼 (11-deoxojervine)] (刺蝟途徑抑制劑) 及 XAV-939 (Wnt 途徑抑制劑)。

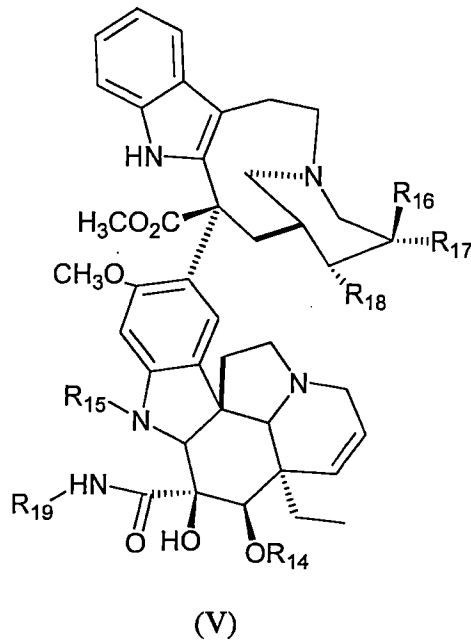
作為範例之 RNA 聚合酶包含鵝膏蕈毒素 (amatoxins)。作為範例之鵝膏蕈毒素包含： $\alpha$ -瓢菌素、 $\beta$ -瓢菌素、 $\gamma$ -瓢菌素、 $\epsilon$ -瓢菌素、鵝膏無毒環肽 (amanullin)、二羥鵝膏毒肽羧酸 (amanullic acid)、阿瑪米德 (amaniamide)、鵝膏素 (amanin)、以及鵝膏無毒環肽原 (proamanullin)。

於一體系中，本發明之藥物係非天然的喜樹鹼化合物、長春花生物鹼、激酶抑制劑 (PI3 激酶抑制劑 (GDC-0941 及 PI-103))、MEK 抑制劑、KSP 抑制劑、RNA 聚合酶抑制劑、PARP 抑制劑、歐洲紫杉醇、太平洋紫杉醇、艾黴素、倍癌黴素、土布立辛、奧瑞斯坦汀以及鉑化合物。於特定體系中，該藥物係 SN-38 的衍生物、長春花鹼醯胺 (vindesine)、長春花鹼、PI-103、AZD8330、奧瑞斯坦汀 E、奧瑞斯坦汀 F、倍癌黴素化合物、土布立辛化合物以及 ARRY-520。

於另一體系中，用於本發明之化合物係二或多個藥物的組合，諸如，例如，PI3 激酶及 MEK 抑制劑；廣效細胞毒性化合物及鉑化合物；PARP 抑制劑及鉑化合物；廣效細胞毒性化合物及 PARP 抑制劑。

於一體系中，長春花生物鹼係式 (V) 所示之化合物：





其中：

$R_{14}$  示氫、 $-C(O)-C_{1-3}$  烷基或經  $-C(O)-$  氨基所取代的  $C_{1-3}$  烷基；

$R_{15}$  示氫、 $-CH_3$  或  $-CHO$ ；

當  $R_{17}$  及  $R_{18}$  係分開時， $R_{18}$  示氫，且  $R_{16}$  或  $R_{17}$  示乙基且另一者示經基；

當  $R_{17}$  及  $R_{18}$  係與彼等所接的碳一起形成環氧丙烷時， $R_{16}$  示乙基；

$R_{19}$  示氫、 $OH$ 、胺基基團、烷基胺基或  $-[C(R_{20}R_{21})]_aR_{22}$ ；

$R_{20}$  及  $R_{21}$  各自獨立示氫、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{6-10}$  烷基、 $C_{6-10}$  芳基、經基化  $C_{6-10}$  芳基、多經基化  $C_{6-10}$  芳基、5 至 12 員雜環、 $C_{3-8}$  環烷基、經基化  $C_{3-8}$  環烷基、多經基化  $C_{3-8}$  環烷基或是天然或非天然胺基酸的側鏈；

$R_{22}$  示  $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-R_{82}-C(O)(CH_2)_c-C(H)(R_{23})-N(H)(R_{23})$ 、

$-R_{82}-C(O)(CH_2)_d-(OCH_2-CH_2)_f-N(H)(R_{23})$  或

$-R_{82}-(C(O)-CH(X^2)-NH)_d-R_{77}$  ;

$R_{23}$  各自獨立示氫、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{6-10}$  芳基、 $C_{3-8}$  環烷基、 $-COOH$ 、或  $-COO-C_{1-6}$  烷基；

$X^2$  示天然或非天然胺基酸的側鏈；

$R_{77}$  示氫或是  $X^2$  與  $NR_{77}$  形成含氮的雜環部分體；

$R_{82}$  示  $-NH$  或氧；

$a$  示 1 至 6 的整數；

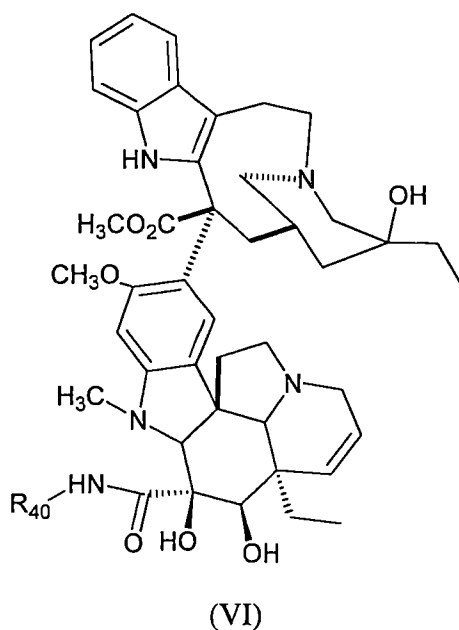
$c$  示 0 至 3 的整數；

$d$  示 1 至 3 的整數；且

$f$  示 1 至 12 的整數。

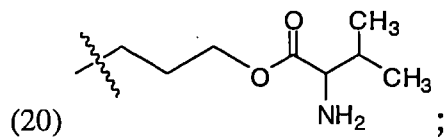
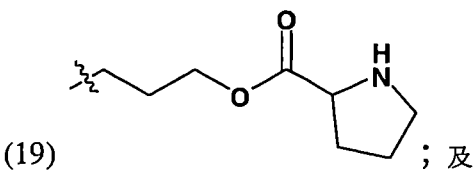
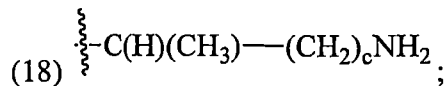
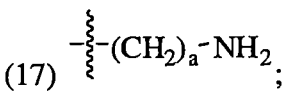
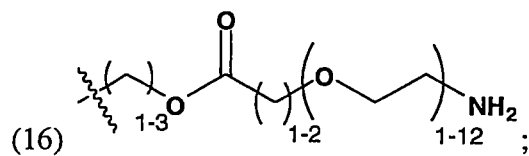
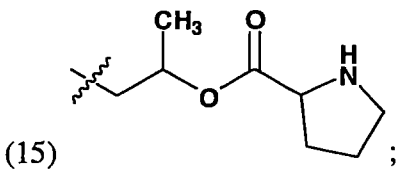
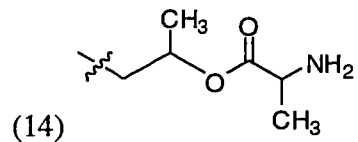
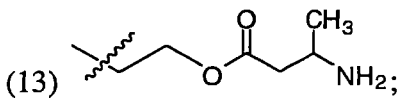
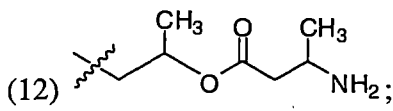
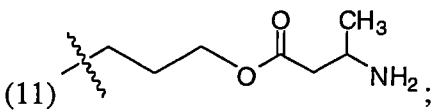
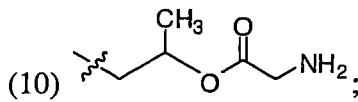
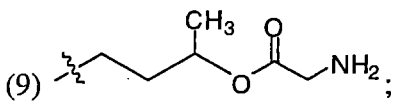
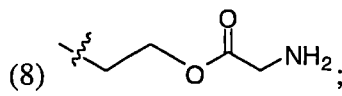
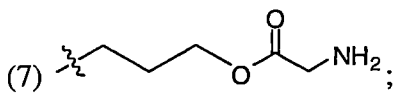
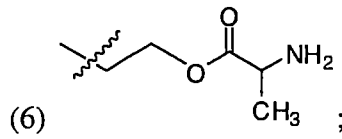
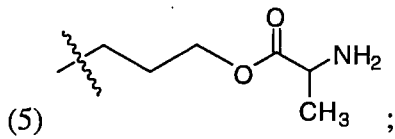
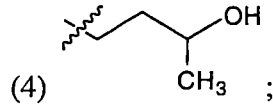
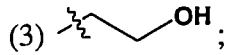
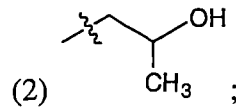
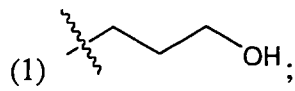
長春花生物鹼之其他例子記載於 US 2010/0305149 及 US 2002/0103136。

於一體系中，式 (V) 之長春花生物鹼係式 (VI) 所示之化合物：



其中：

R<sub>40</sub> 示氫、-OH、-NH<sub>2</sub>、或是任何的下列結構：

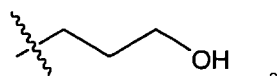


其中：

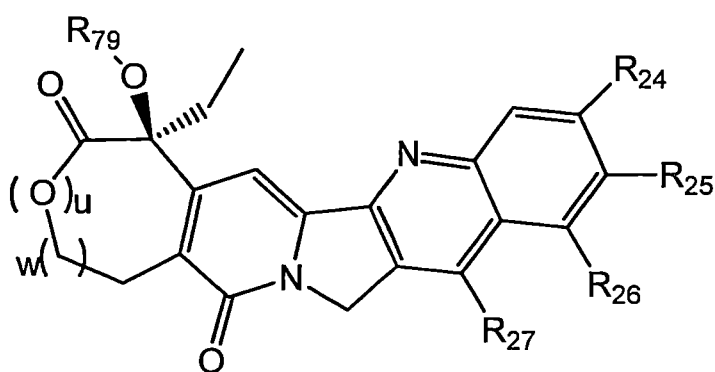
a 示 1 至 6 的整數；且

c 示 0 至 3 的整數。

於一體系中， $R_{40}$  示



[00252] 於另一體系中，非天然的喜樹鹼乃式 (VII) 所示的化合物：



(VII)

其中：

$R_{24}$  示 -H、-Cl、-F、-OH 或烷基；或是  $R_{24}$  及  $R_{25}$  可一起形成 5 或 6-員環；

$R_{25}$  示 -H、-F、-OH、-CH<sub>3</sub>、-CH=N-O-第三丁基、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-Si((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)-第三丁基、-O-C(O)- $R_{29}$ ；

$R_{29}$  示 -NH<sub>2</sub>、- $R_{28}$ -C<sub>1-6</sub> 烷基 - $R_{22}$ 、5-12 員雜環烷基、 $R_{28}$ -C<sub>5-12</sub> 雜環烷基 -C<sub>1-6</sub> 烷基 - $R_{22}$  或 - $R_{28}$ -C<sub>1-6</sub> 烷基 -C<sub>6-12</sub> 芳基 -C<sub>1-6</sub> 烷基 - $R_{22}$ ；

$R_{26}$  示 -H、-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub> 或 NO<sub>2</sub>；

$R_{27}$  示 乙基、N-甲基哌啶、環烷基、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、或 -N-4-甲基環己胺；

$R_{79}$  示 -H 或 -C(O)- $R_{28}$ -[C(R<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)]<sub>a</sub>- $R_{22}$ ；

$R_{20}$  及  $R_{21}$  各自獨立示氫、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>6-10</sub> 芳基、羥

基化的  $C_{6-10}$  芳基、多羥基化的  $C_{6-10}$  芳基、5 至 12-員雜環、 $C_{3-8}$  環烷基、羥基化  $C_{3-8}$  環烷基、多羥基化  $C_{3-8}$  環烷基或是天然或非天然胺基酸的側鏈；

$R_{22}$  示  $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、  
 $-R_{82}-C(O)(CH_2)_c-C(H)(R_{23})-N(H)(R_{23})$ 、  
 $-R_{82}-C(O)(CH_2)_d-(OCH_2-CH_2)_f-N(H)(R_{23})$ 、或  
 $-R_{82}-(C(O)-CH(X^2)-NH)_d-R_{77}$ ；

$R_{23}$  各自獨立示氫、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{6-10}$  芳基、 $C_{3-8}$  環烷基、 $-COOH$ 、或  $-COO-C_{1-6}$  烷基；

$X^2$  示天然或非天然胺基酸的側鏈；

$R_{77}$  示氫或是  $X^2$  與  $NR_{77}$  形成含氮的環狀化合物；

$R_{82}$  示  $-NH$  或氧；

或是當  $R_{26}$  及  $R_{27}$  與彼等所附接之二個碳原子以及連接該二個碳原子的第三個碳原子搭在一起時，形成任意經取代的 6 員環；

$R_{28}$  係不存在、 $NH$  或氧；

$a$  示 1 至 6 的整數；

$c$  示 0 至 3 的整數；

$d$  示 1 至 3 的整數；

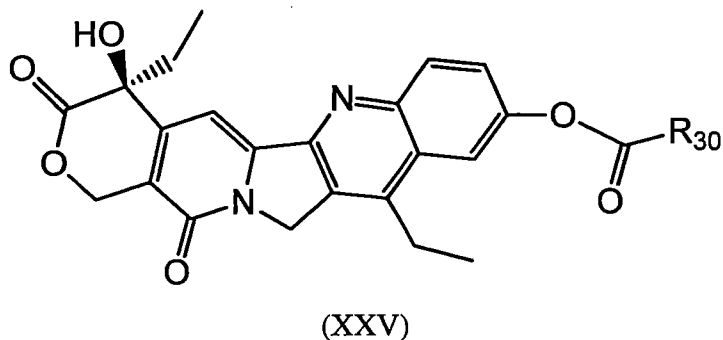
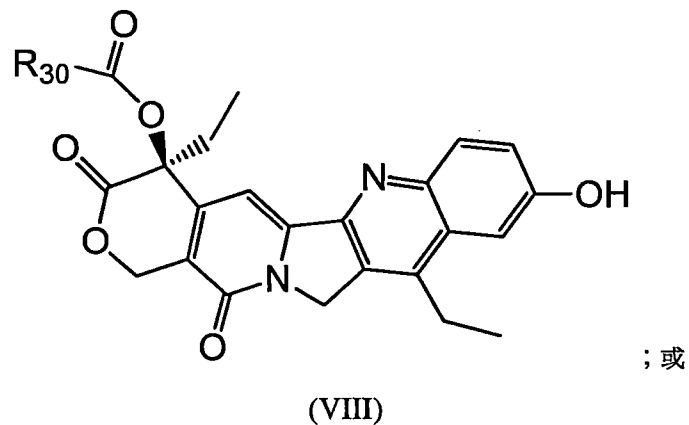
$f$  示 1 至 12 的整數；

$u$  示 0 或 1 的整數；

$w$  示 0 或 1 的整數；且

先決條件為：式 (VII) 化合物必須含有  $R_{29}$  及  $R_{79}$  中的至少一者。

於一體系中，式 (VII) 之非天然的喜樹鹼化合物乃式 (VIII) 或式 (XXV) 所示之化合物：



其中：

$R_{30}$  示  $-NH_2$ 、 $-R_{28}-C_{1-6}$  烷基  $-R_{22}$ 、5 至 12-員雜環烷基、 $R_{28}-C_{5-12}$  雜環烷基  $-C_{1-6}$  烷基  $-R_{22}$  或  $-R_{28}-C_{1-6}$  烷基  $-C_{6-12}$  芳基  $-C_{1-6}$  烷基  $-R_{22}$ ；

$R_{28}$  係不存在、NH 或氧；

$R_{22}$  示  $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、  
 $-R_{82}-C(O)(CH_2)_c-C(H)(R_{23})-N(H)(R_{23})$ 、  
 $-R_{82}-C(O)(CH_2)_d-(OCH_2-CH_2)_f-N(H)(R_{23})$  或  
 $-R_{82}-C(O)-CH(X^2)-NH)_d-R_{77}$ ；

各  $R_{23}$  獨立示氫、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{6-10}$  芳基、 $C_{3-8}$  環烷基、 $-COOH$ 、或  $-COO-C_{1-6}$  烷基；

$X^2$  示天然或非天然胺基酸的側鏈；

$R_{77}$  示氫或是  $X^2$  與  $NR_{77}$  形成含氮的環狀化合物；

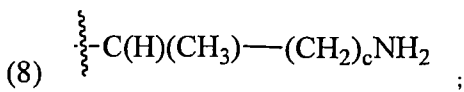
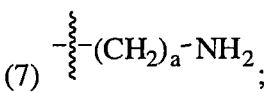
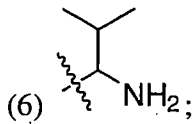
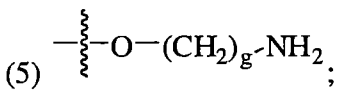
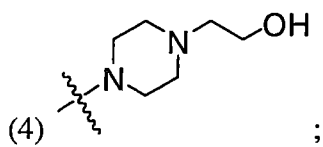
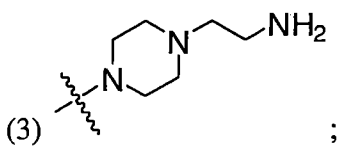
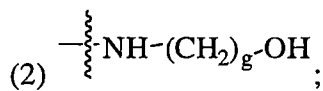
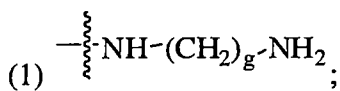
$R_{82}$  示  $-NH$  或氧；

$c$  示 0 至 3 的整數；

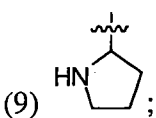
$d$  示 1 至 3 的整數；且

$f$  示 1 至 12 的整數。

於某些體系中， $R_{30}$  具有下列任一結構式：



及



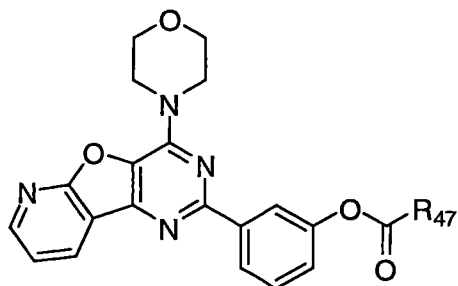
其中：

$a$  示 1 至 6 的整數；

$c$  示 0 至 3 的整數；且

$g$  示 2 至 6 的整數。

於另一體系中，PI3 激酶係式 (IX) 所示之化合物：



(IX)

其中：

$R_{47}$  示胺基基團、 $-R_9-[C(R_{20}R_{21})]_a-R_{10}$ 、 $-R_9-C_{5-12}$  雜環烷基、 $-C_{1-6}$  烷基、 $-R_{10}$  或 5 至 12-員雜環烷基；

$R_{20}$  及  $R_{21}$  各自獨立示氫、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{6-10}$  芳基、羥基化  $C_{6-10}$  芳基、多羥基化  $C_{6-10}$  芳基、5 至 12-員雜環、 $C_{3-8}$  環烷基、羥基化  $C_{3-8}$  環烷基、多羥基化  $C_{3-8}$  環烷基或是天然或非天然胺基酸的側鏈；

$R_{10}$  示  $-OH$ 、 $-NHR_{83}$ 、 $-N-(R_{83})R_{11}$ 、 $-COOH$ 、  
 $-R_{82}-C(O)(CH_2)_c-C(H)(R_{23})-N(H)(R_{23})$ 、  
 $-R_{82}-C(O)(CH_2)_d-(OCH_2-CH_2)_f-N(H)(R_{23})$ 、  
 $-R_{82}-(C(O)-CH(X^2)-NH)_d-R_{77}$  或  
 $-R_{82}-C(O)-[C(R_{20}R_{21})]_a-R_{82}-R_{83}$ ；

各  $R_{23}$  獨立示氫、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{6-10}$  芳基、 $C_{3-8}$  環烷基、 $-COOH$ 、或  $-COO-C_{1-6}$  烷基；

$X^2$  示天然或非天然胺基酸的側鏈；

$R_{77}$  示氫或是  $X^2$  與  $NR_{77}$  形成含氮的環狀化合物；

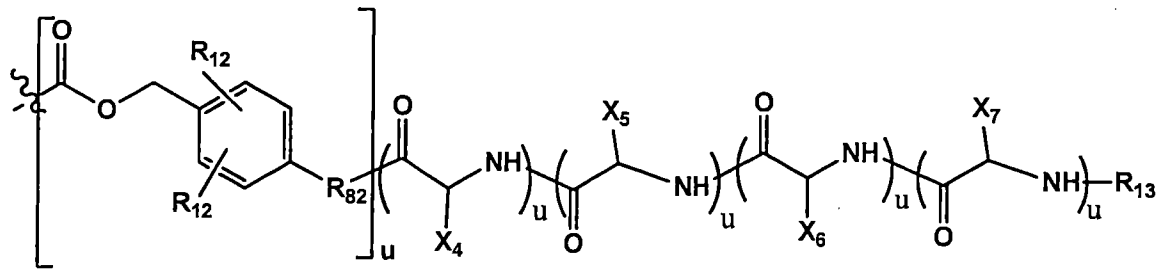
$R_{82}$  示  $-NH$  或氧；

$R_9$  係不存在、 $N-(R_{83})$  或氧；

$R_{83}$  示氫或  $CH_3$ ；

$R_{11}$  示：





各  $R_{12}$  獨立示氫、氯基、 $-CH_3$  或  $-OCH_3$ ；

$R_{13}$  示氫或  $-C(O)-(CH_2)_d-(O-CH_2-CH_2)_f-NH_2$ ；

$X_4$  示離胺酸、精胺酸、瓜胺酸、丙胺酸或甘胺酸的側鏈；

$X_5$  示苯丙胺酸、纈胺酸、白胺酸、異白胺酸或色胺酸的側鏈；

$X_6$  及  $X_7$  各自獨立示甘胺酸、丙胺酸、絲胺酸、纈胺酸或脯胺酸的側鏈；

$a$  示 1 至 6 的整數；

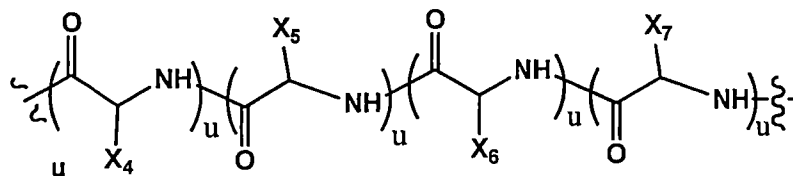
$c$  示 0 至 3 的整數；

$d$  示 1 至 3 的整數；

$f$  示 1 至 12 的整數；且

各  $u$  獨立示 0 或 1 的整數。

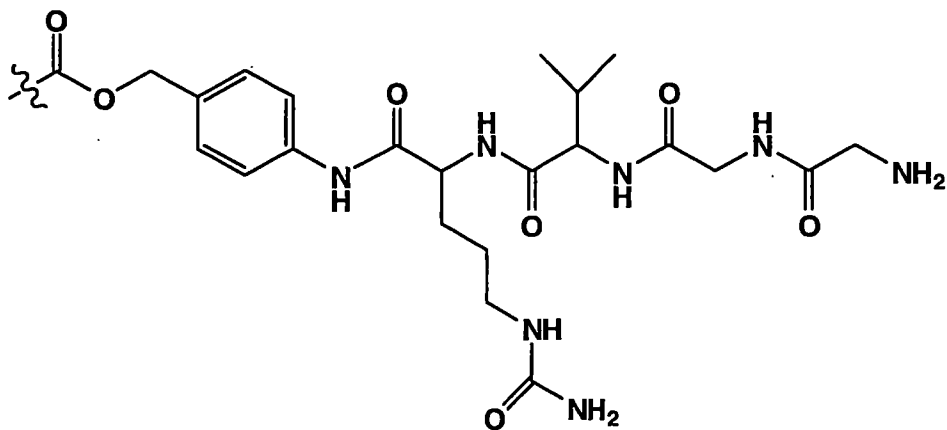
於某些體系中，



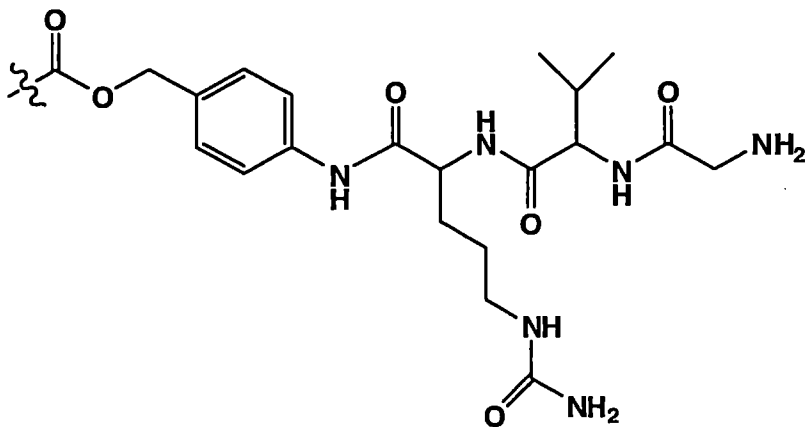
係瓜胺酸-纈胺酸；離胺酸-苯丙胺酸；瓜胺酸-苯丙胺酸；瓜胺酸-白胺酸；瓜胺酸-纈胺酸-甘胺酸-甘胺酸；甘胺酸-苯丙胺酸-甘胺酸-甘胺酸；纈胺酸；脯胺酸；白胺酸或異白胺酸。

於另一體系中，R<sub>11</sub> 示下列任一結構式：

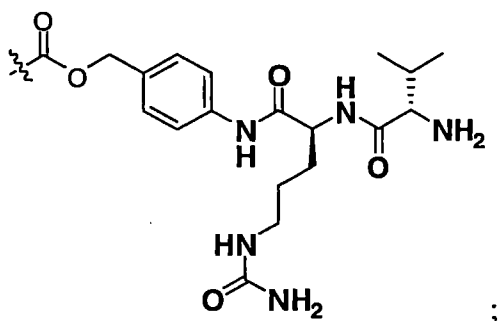
(1)



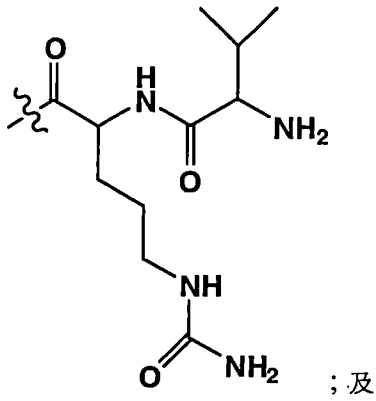
(2)



(3)

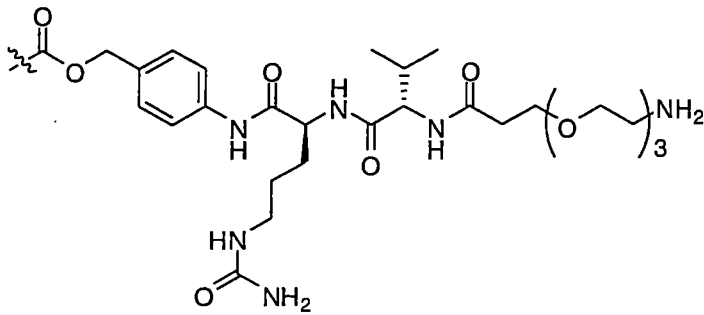


(4)

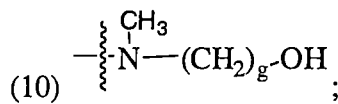
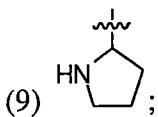
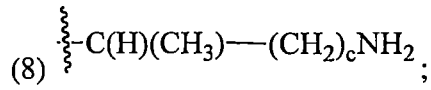
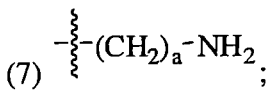
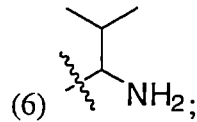
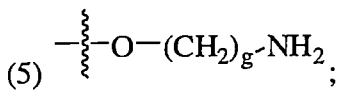
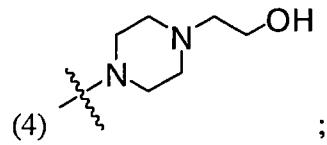
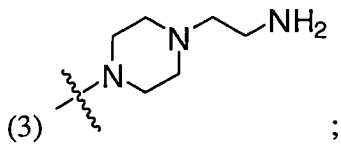
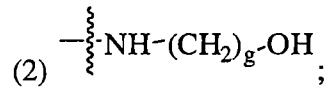
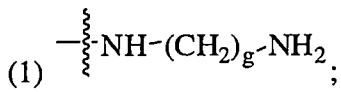


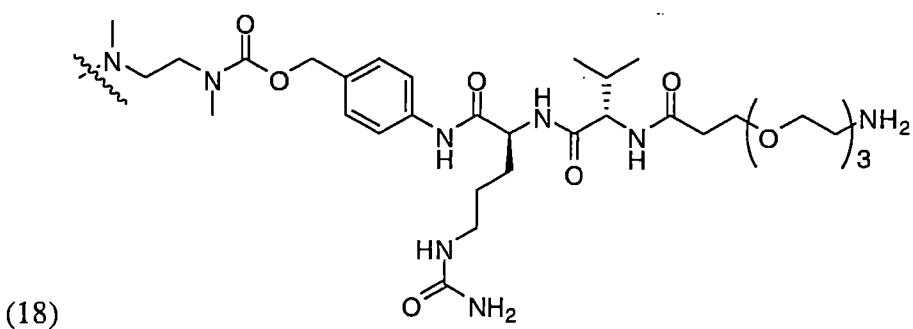
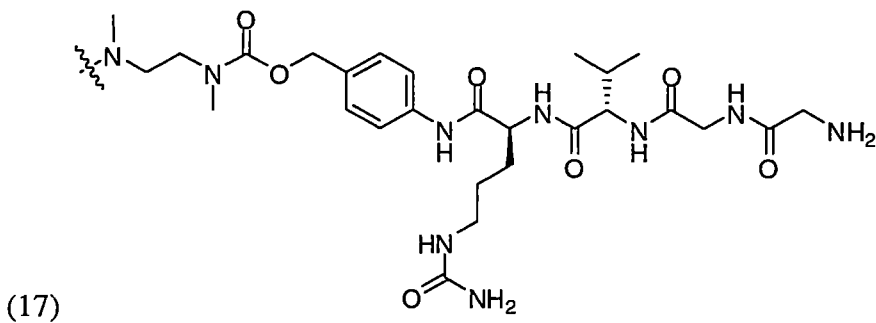
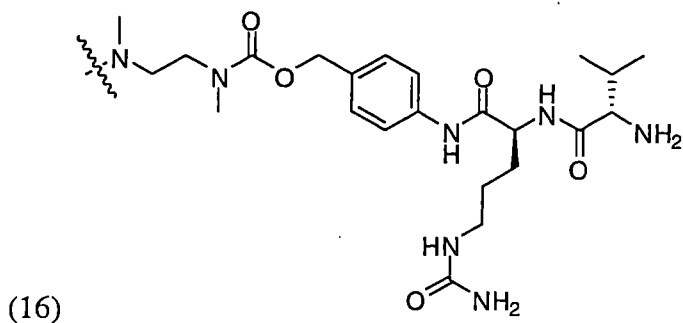
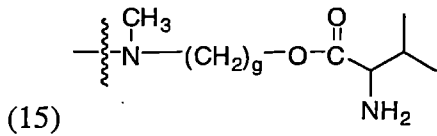
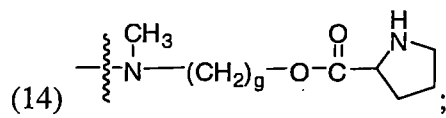
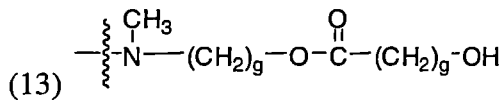
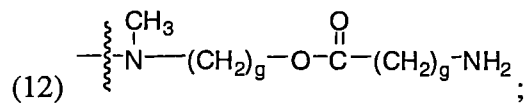
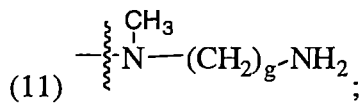
; 及

(5)



於某些體系中，R<sub>47</sub> 示下列任一結構式：





其中：

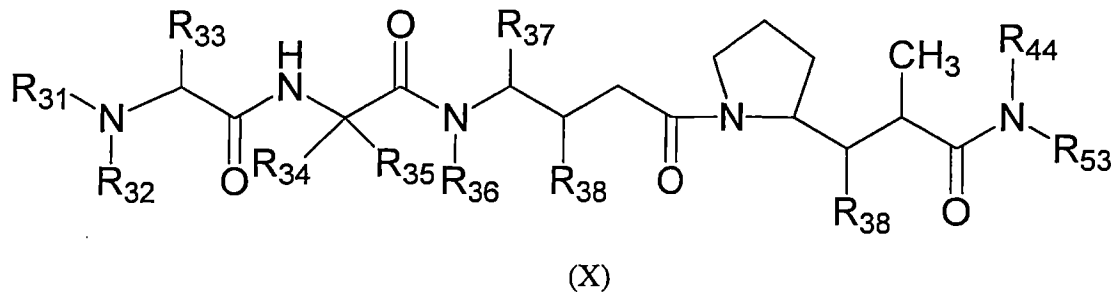
a 示 1 至 6 的整數；

c 示 0 至 3 的整數；且

g 示 2 至 6 的整數。

於另一體系中，奧瑞斯坦汀係式 (X) 所示之化合

物：



其中：

$R_{31}$  及  $R_{32}$  各自獨立示氫或  $C_{1-8}$  烷基且  $R_{31}$  及  $R_{32}$  中至多有一者示氫；

$R_{33}$  示氫、 $C_{1-8}$  烷基、 $C_{3-8}$  碳環、 $C_{6-10}$  芳基、 $C_{1-8}$  烷基- $C_{6-10}$  芳基、 $X^1-(C_{3-8}$  碳環)、 $C_{3-8}$  雜環或  $X^1-(C_{3-8}$  雜環)；

$R_{34}$  示氫、 $C_{1-8}$  烷基、 $C_{3-8}$  碳環、 $C_{6-10}$  芳基、 $X^1-C_{6-10}$  芳基、 $X^1-(C_{3-8}$  碳環)、 $C_{3-8}$  雜環或  $X^1-(C_{3-8}$  雜環)；

$R_{35}$  示氫或甲基；

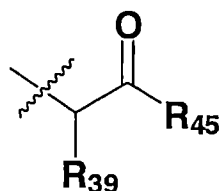
或是  $R_{34}$  及  $R_{35}$  連同彼等所接的碳原子一起形成式  $-(CR_{55}R_{41})_b-$  所式的碳環，其中  $R_{55}$  及  $R_{41}$  各自獨立示氫或  $C_{1-8}$  烷基且  $b$  示 3 至 7 的整數；

$R_{36}$  示氫或  $C_{1-8}$  烷基；

$R_{37}$  示氫、 $C_{1-8}$  烷基、 $C_{3-8}$  碳環、 $C_{6-10}$  芳基、 $-X^1-C_{6-10}$  芳基、 $-X^1-(C_{3-8}$  碳環)、 $C_{3-8}$  雜環或  $-X^1-(C_{3-8}$  雜環)；

各  $R_{38}$  獨立示氫、OH、 $C_{1-8}$  烷基、 $C_{3-8}$  碳環或  $O-(C_{1-8}$  烷基)；

R<sub>53</sub> 示



或 R<sub>54</sub> :

R<sub>39</sub> 示 H、C<sub>1-8</sub> 烷基、C<sub>6-10</sub> 芳基、-X<sup>1</sup>-C<sub>6-10</sub> 芳基、C<sub>3-8</sub> 碳環、C<sub>3-8</sub> 雜環、-X<sup>1</sup>-C<sub>3-8</sub> 雜環、-C<sub>1-8</sub> 伸烷基-NH<sub>2</sub>、或 (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub> ;

各 X<sup>1</sup> 獨立示 C<sub>1-10</sub> 伸烷基或 C<sub>3-10</sub> 伸環烷基 ;

R<sub>44</sub> 示氫或 C<sub>1-8</sub> 烷基 ;

R<sub>45</sub> 示 X<sup>3</sup>-R<sub>42</sub> 或 NH-R<sub>19</sub> ;

X<sup>3</sup> 示 O 或 S ;

R<sub>19</sub> 示氫、OH、胺基基團、烷基胺基或  
-[C(R<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)]<sub>a</sub>-R<sub>22</sub> ;

R<sub>42</sub> 示胺基基團、C<sub>1-6</sub> 烷基胺基或 -[C(R<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)]<sub>a</sub>-R<sub>22</sub> ;

R<sub>20</sub> 及 R<sub>21</sub> 各自獨立示氫、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>6-10</sub> 芳基、經基化 C<sub>6-10</sub> 芳基、多經基化 C<sub>6-10</sub> 芳基、5 至 12-員雜環、C<sub>3-8</sub> 環烷基、經基化 C<sub>3-8</sub> 環烷基、多經基化 C<sub>3-8</sub> 環烷基或是天然或非天然胺基酸的側鏈 ;

R<sub>22</sub> 示 -OH、-NHR<sub>23</sub>、-COOH、  
-R<sub>82</sub>-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>c</sub>-C(H)(R<sub>23</sub>)-N(H)(R<sub>23</sub>)、  
-R<sub>82</sub>-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>-(OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>-N(H)(R<sub>23</sub>) 或  
-R<sub>82</sub>-(C(O)-CH(X<sup>2</sup>)-NH)<sub>d</sub>-R<sub>77</sub> ;

各 R<sub>23</sub> 獨立示氫、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>6-10</sub> 芳基、C<sub>3-8</sub> 環烷基、-COOH、或 -COO-C<sub>1-6</sub> 烷基 ;

$X^2$  示天然或非天然胺基酸的側鏈；

$R_{77}$  示氫或是  $X^2$  與  $NR_{77}$  形成含氮的環狀化合物；

$R_{82}$  示 -NH 或氧；

$R_{54}$  示  $-C(R_{56})_2-C(R_{56})_2-C_{6-10}$  芳基、

$-C(R_{56})_2-C(R_{56})_2-C_{3-8}$  雜環或  $-C(R_{56})_2-C(R_{56})_2-C_{3-8}$  碳環；

$R_{56}$  獨立選自 H、OH、 $C_{1-8}$  烷基、 $C_{3-8}$  碳環、 $-O-C_{1-8}$  烷基、 $-O-C(O)-R_{29}$  及  $-O-R_{23}-O-C_{1-6}$  烷基-NH<sub>2</sub>；

$R_{29}$  示胺基基團、5 至 12-員雜環烷基、 $-R_{28}-C_{1-6}$  烷基- $R_{22}$ 、 $R_{28}-C_{5-12}$  雜環烷基- $C_{1-6}$  烷基- $R_{22}$ 、

$-[C(R_{20}R_{21})]_a-R_{22}$ 、或  $-R_{28}-C_{1-6}$  烷基- $C_{6-12}$  芳基- $C_{1-6}$  烷基- $R_{22}$ ；

$R_{28}$  係不存在、NH 或氧；

a 示 1 至 6 的整數；

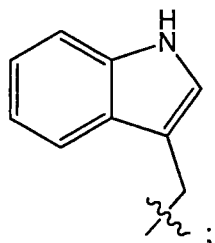
c 示 0 至 3 的整數；

d 示 1 至 3 的整數；且

f 示 1 至 12 的整數。

於某些體系中，在式 (X) 之奧瑞斯坦汀化合物中：

$R_{39}$  示苣基或



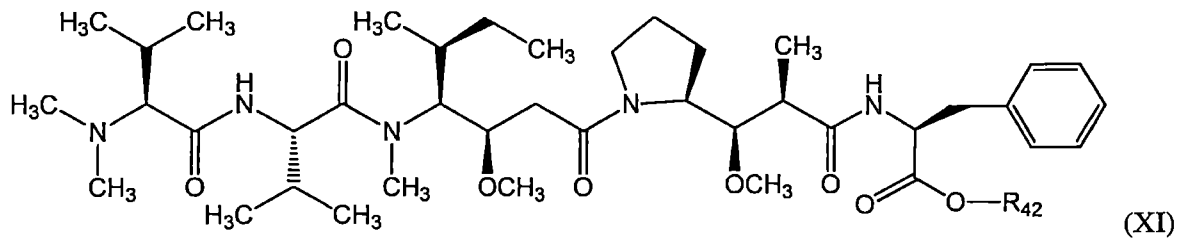
且

$R_{44}$  示氫。

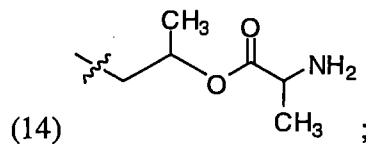
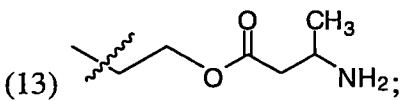
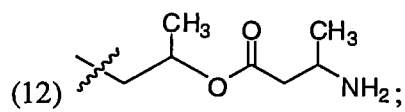
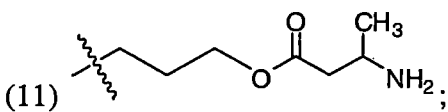
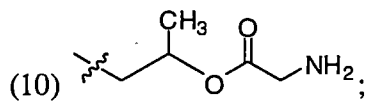
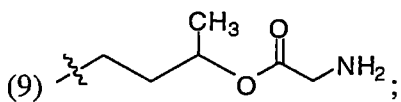
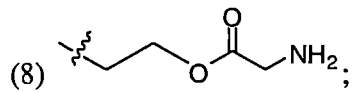
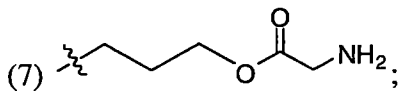
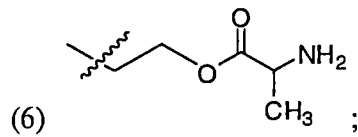
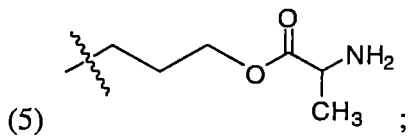
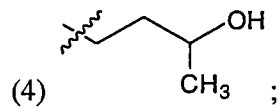
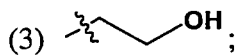
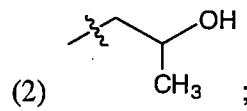
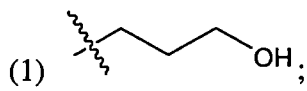
於一體系中，式 (X) 之奧瑞斯坦汀係如式 (XI)、

式 ( XII ) 或式 ( XIII ) 所示之化合物，

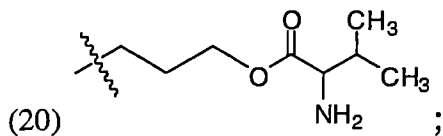
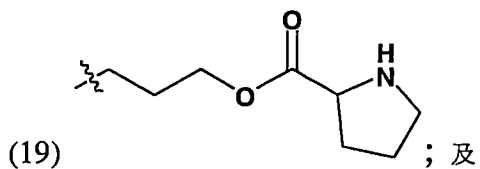
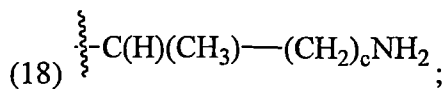
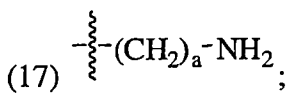
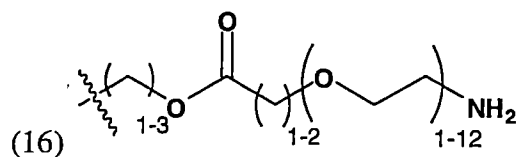
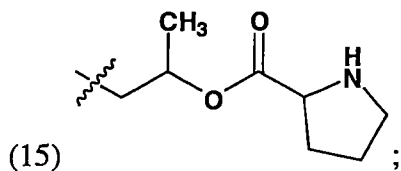
其中，式 ( XI ) 之化合物係：



其中 R<sub>42</sub> 示 -CH<sub>3</sub> 或下列任一結構式：





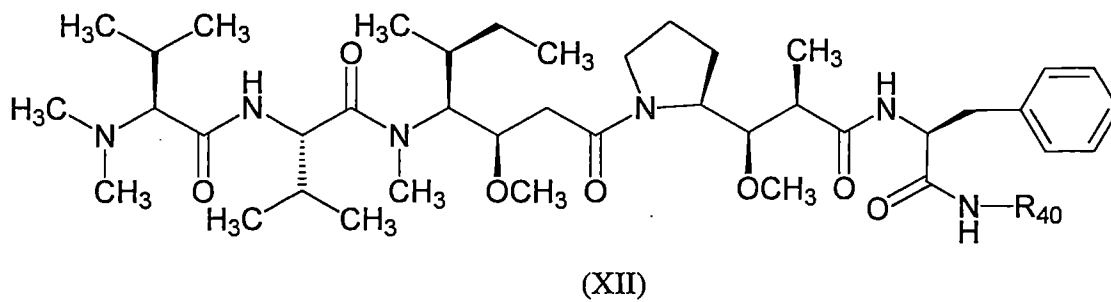


其中：

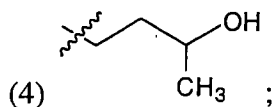
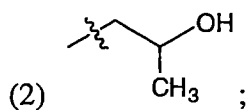
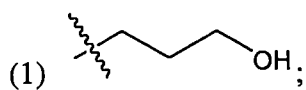
a 示 1 至 6 的整數；且

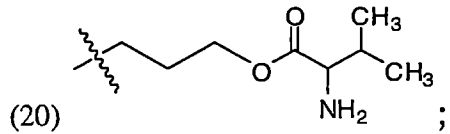
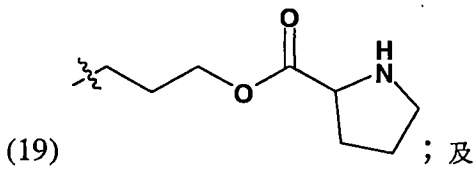
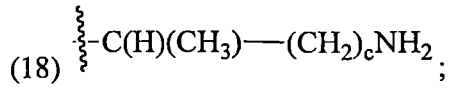
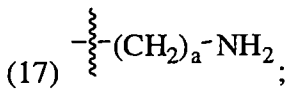
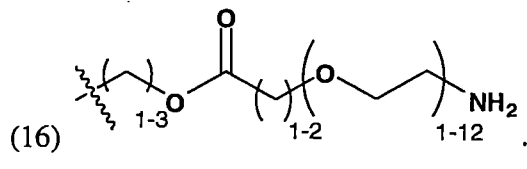
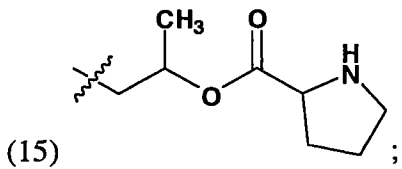
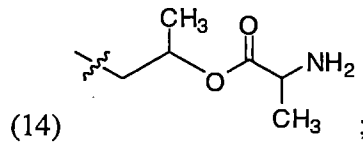
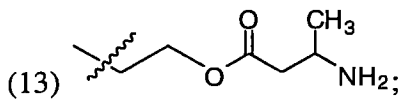
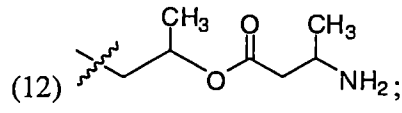
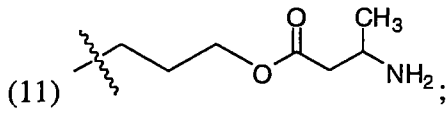
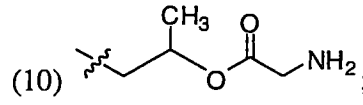
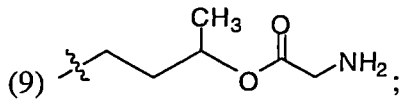
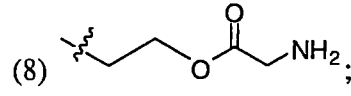
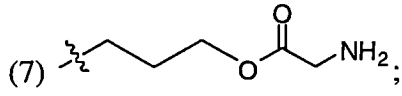
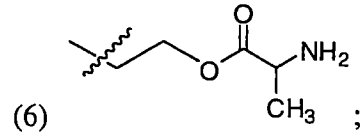
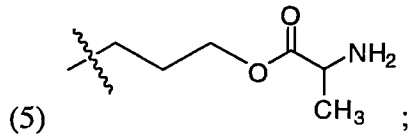
c 示 0 至 3 的整數；

其中，式 (XII) 之化合物係：



其中 R<sub>40</sub> 示氫、-OH、-NH<sub>2</sub>、或是下列任一結構式：



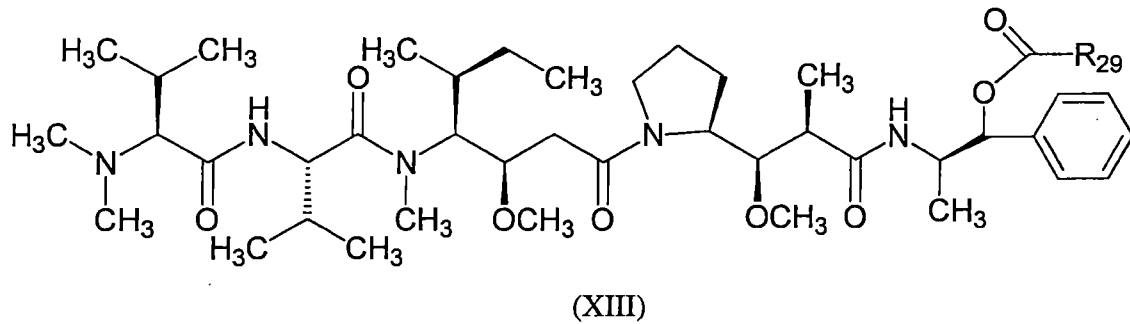


其中：

a 示 1 至 6 的整數；且

c 示 0 至 3 的整數；

其中，式 (XIII) 化合物係：



其中：

$R_{29}$  示胺基基團、5 至 12-員雜環烷基、 $-R_{28}-C_{1-6}$  烷基  
 $-R_{22}$ 、 $R_{28}-C_{5-12}$  雜環烷基、 $-C_{1-6}$  烷基、 $-R_{22}$ 、  
 $-R_{28}-[C(R_{20}R_{21})]_a-R_{22}$ 、或  $-R_{28}-C_{1-6}$  烷基、 $-C_{6-12}$  芳基、 $-C_{1-6}$   
 烷基、 $-R_{22}$ ；

$R_{20}$  及  $R_{21}$  各自獨立示氫、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{6-10}$  芳基、羥  
 基化  $C_{6-10}$  芳基、多羥基化  $C_{6-10}$  芳基、5 至 12-員雜環、  
 $C_{3-8}$  環烷基、羥基化  $C_{3-8}$  環烷基、多羥基化  $C_{3-8}$  環烷基  
 或是天然或非天然胺基酸的側鏈；

$R_{22}$  示  $-OH$ 、 $-NHR_{23}$ 、 $-COOH$ 、  
 $-R_{82}-C(O)(CH_2)_c-C(H)(R_{23})-N(H)(R_{23})$ 、  
 $-R_{82}-C(O)(CH_2)_d-(OCH_2-CH_2)_f-N(H)(R_{23})$  或  
 $-R_{82}-C(C(O)-CH(X^2)-NH)_d-R_{77}$ ；

各  $R_{23}$  獨立示氫、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{6-10}$  芳基、 $C_{3-8}$  環烷基  
 、 $-COOH$ 、或  $-COO-C_{1-6}$  烷基；

$X^2$  示天然或非天然胺基酸的側鏈；

$R_{77}$  示氫或是  $X^2$  與  $NR_{77}$  形成含氮的環狀化合物；

$R_{82}$  示  $-NH$  或氧；

$R_{28}$  係不存在、 $NH$  或氧；

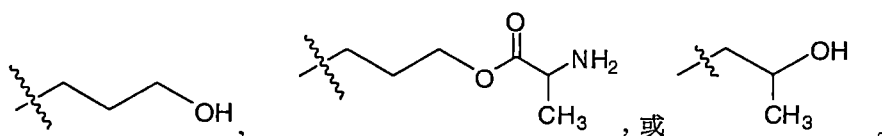
$a$  示 1 至 6 的整數；

c 示 0 至 3 的整數；

d 示 1 至 3 的整數；且

f 示 1 至 12 的整數。

於一體系中，在式 (XII) 中， $R_{40}$  示



於一體系中，在式 (XIII) 化合物中， $R_{29}$  示  $-NH_2$ 、5 員雜環烷基、 $-R_{28}-C_{1-6}$  烷基- $R_{22}$ 、 $R_{28}-C_{5-12}$  雜環烷基- $C_{1-6}$  烷基- $R_{22}$  或  $-R_{28}-C_{1-6}$  烷基- $C_{6-12}$  芳基- $C_{1-6}$  烷基- $R_{22}$ ；

$R_{28}$  係不存在、NH 或氧；

$R_{22}$  示  $-OH$ 、 $-NHR_{23}$ 、 $-COOH$ 、

$-R_{82}-C(O)(CH_2)_c-C(H)(R_{23})-N(H)(R_{23})$ 、

$-R_{82}-C(O)(CH_2)_d-(OCH_2-CH_2)_f-N(H)(R_{23})$  或

$-R_{82}-(C(O)-CH(X^2)-NH)_d-R_{77}$ ；

各  $R_{23}$  獨立示氫、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{6-10}$  芳基、 $C_{3-8}$  環烷基、 $-COOH$ 、或  $-COO-C_{1-6}$  烷基；

$X^2$  示天然或非天然胺基酸的側鏈；

$R_{77}$  示氫或是  $X^2$  與  $NR_{77}$  形成含氮的環狀化合物；

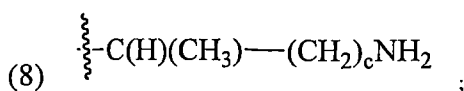
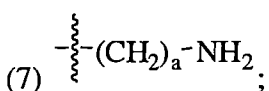
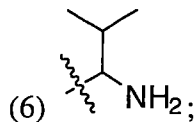
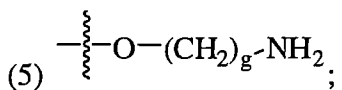
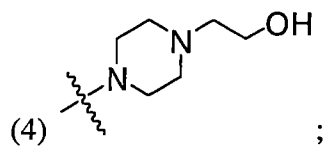
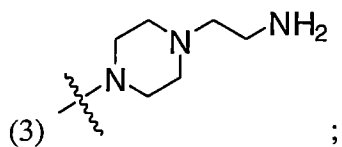
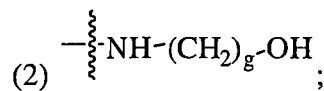
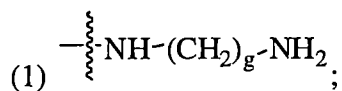
$R_{82}$  示  $-NH$  或氧；

c 示 0 至 3 的整數；

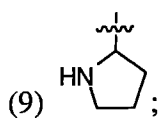
d 示 1 至 3 的整數；且

f 示 1 至 12 的整數。

於又另一體系中， $R_{29}$  示下列任一結構式：



及



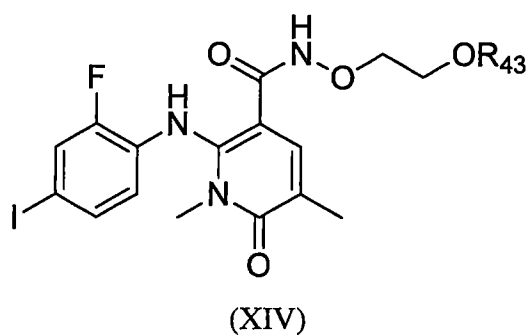
其中：

a 示 1 至 6 的整數；

c 示 0 至 3 的整數；且

g 示 2 至 6 的整數。

於一體系中，MEK 抑制劑係式 (XIV) 所示之化合物：

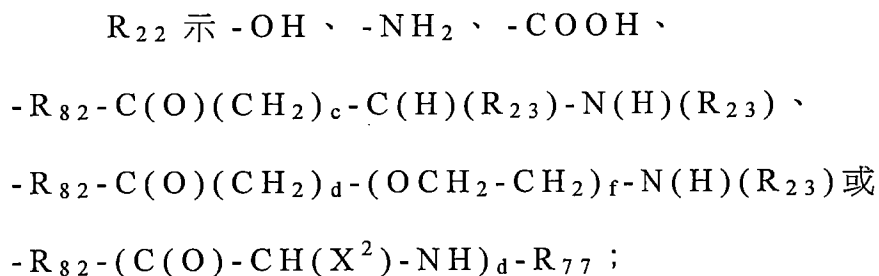


其中：

R<sub>43</sub> 示 H 或 -R<sub>46</sub>-R<sub>47</sub>；

R<sub>20</sub> 及 R<sub>21</sub> 各自獨立示氫、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>6-10</sub> 芳基、羥基 C<sub>6-10</sub> 芳基、多羥基化 C<sub>6-10</sub> 芳基、5 至 12-員雜環、C<sub>3-8</sub> 環烷基、羥基化 C<sub>3-8</sub> 環烷基、多羥基化 C<sub>3-8</sub> 環烷基

或是天然或非天然胺基酸的側鏈；



各  $R_{23}$  獨立示氫、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{6-10}$  芳基、 $C_{3-8}$  環烷基、 $-COOH$ 、或  $-COO-C_{1-6}$  烷基；

$X^2$  示天然或非天然胺基酸的側鏈；

$R_{77}$  示氫或是  $X^2$  與  $NR_{77}$  形成含氮的環狀化合物；

$R_{82}$  示  $-NH$  或氧；

$R_{46}$  示  $-C(O)-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-C(O)-NH$ 、或不存在；

$R_{47}$  係如本文所定義者；

$a$  示 1 至 6 的整數；

$c$  示 0 至 3 的整數；

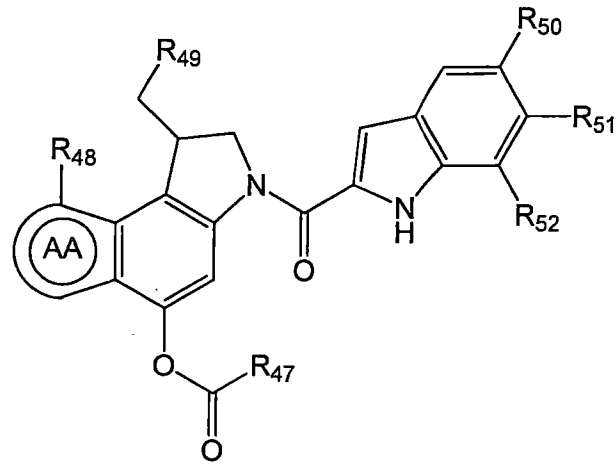
$d$  示 1 至 3 的整數；且

$f$  示 1 至 12 的整數。

MEK 抑制劑的其他例子揭示於 US 7,517,994 B2。

於某些體系中， $R_{43}$  示  $-C(O)-(CH_2)_a-NH_2$ 、或  $-C(O)-C(H)(CH_3)-(CH_2)_c-NH_2$ ；其中  $a$  示 1 至 6 的整數，且  $c$  示 0 至 3 的整數。

於另一體系中，倍癌黴素化合物係如式 (XV) 所示的化合物：



(XV)

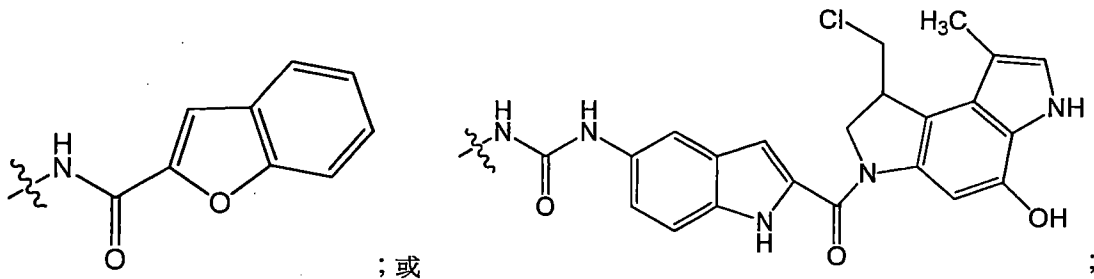
其中：

$R_{47}$  係如本文所定義者；

$R_{48}$  示氫、 $-\text{COOC}_{1-6}$  烷基、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{NH}_2$  或  $-\text{CH}_3$ ；

$R_{49}$  示  $\text{Cl}$ 、 $\text{Br}$  或  $-\text{OH}$ ；

$R_{50}$  示氫、 $-\text{OCH}_3$ 、



；或

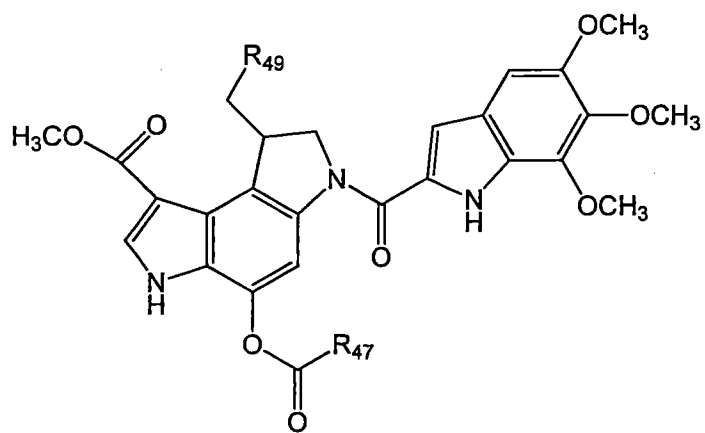
；

$R_{51}$  及  $R_{52}$  各自獨立示氫或  $-\text{OCH}_3$ ；且

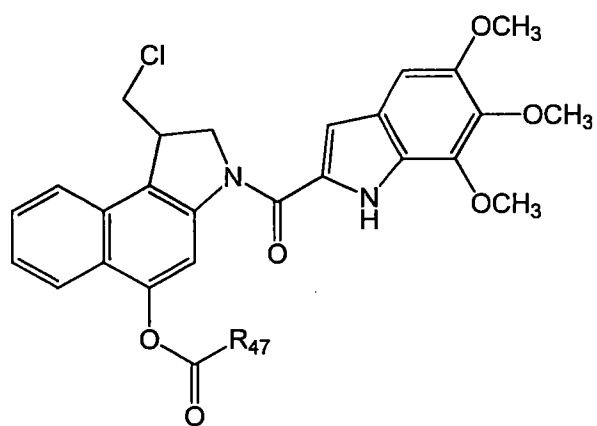
環 AA 示苯基或吡咯基環。

倍癌黴素之其他例子揭示於 US 7,553,816。

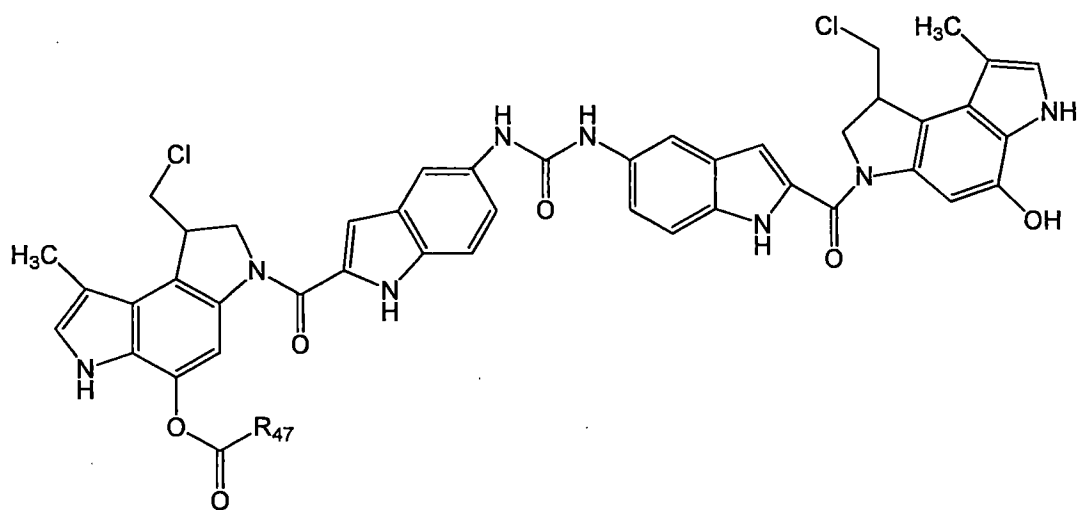
於一體系中，式 (XV) 之倍癌黴素化合物係式 (XVI)、(XVII)、(XVIII) 或 (XIX) 所示的化合物：



(XVI)

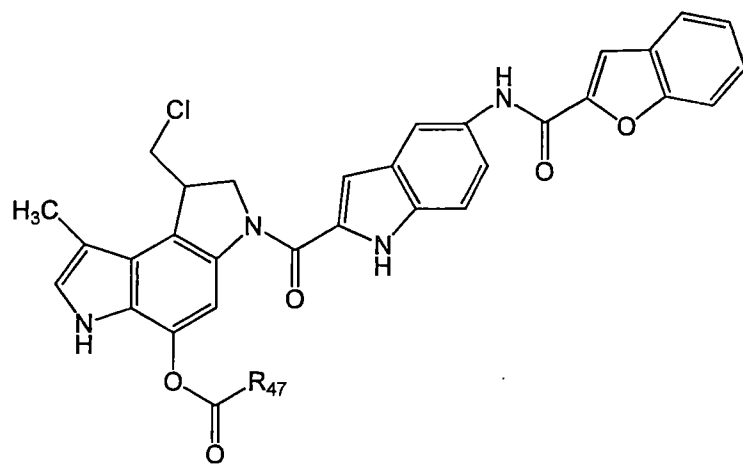


(XVII)



(XVIII)





(XIX);

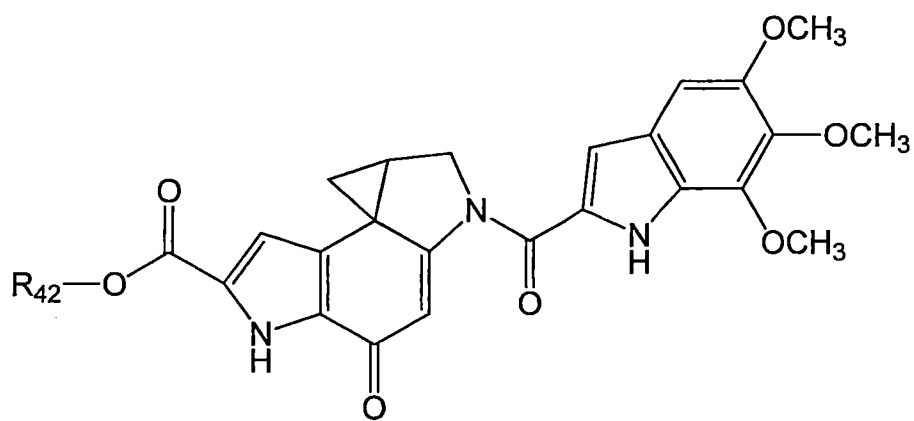
其中：

$R_{49}$  示 Cl、Br 或 -OH；且

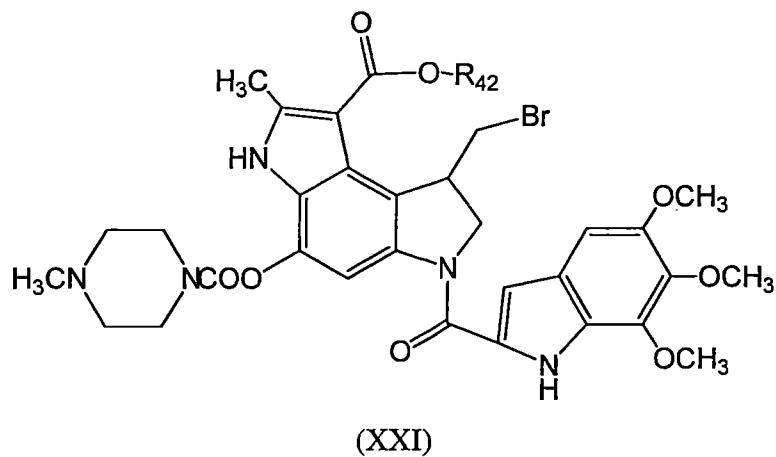
$R_{47}$  係如本文所定義者。

於另一體系中，倍癌黴素化合物係式 (XX)；

US 5101038；或 (XXI) 之倍癌黴素 SA 化合物：



(XX)



其中：

$R_{42}$  示  $C_{1-6}$  烷基胺基或  $-[C(R_{20}R_{21})]_a-R_{22}$ ；

$R_{20}$  及  $R_{21}$  各自獨立示氫、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{6-10}$  芳基、羥基化  $C_{6-10}$  芳基、多羥基化  $C_{6-10}$  芳基、5 至 12 員雜環、 $C_{3-8}$  環烷基、羥基化  $C_{3-8}$  環烷基、多羥基化  $C_{3-8}$  環烷基或是天然或非天然胺基酸的側鏈；

$R_{22}$  示  $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、  
 $-R_{82}-C(O)(CH_2)_c-C(H)(R_{23})-N(H)(R_{23})$ 、  
 $-R_{82}-C(O)(CH_2)_d-(OCH_2-CH_2)_f-N(H)(R_{23})$ 、或  
 $-R_{82}-(C(O)-CH(X^2)-NH)_d-R_{77}$ ；

各  $R_{23}$  獨立示氫、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{6-10}$  芳基、 $C_{3-8}$  環烷基、 $-COOH$ 、或  $-COO-C_{1-6}$  烷基；

$X^2$  示天然或非天然胺基酸的側鏈；

$R_{77}$  示氫或是  $X^2$  與  $NR_{77}$  形成含氮的環狀化合物；

$R_{82}$  示  $-NH$  或氧；

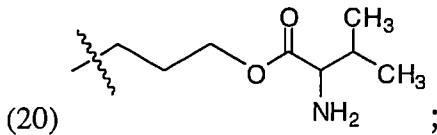
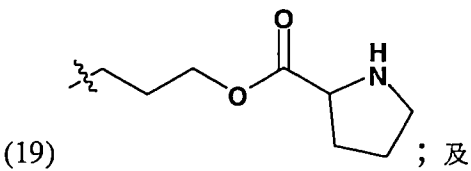
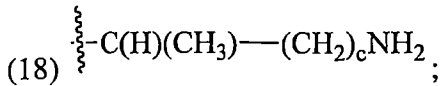
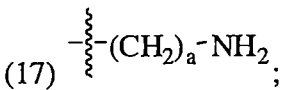
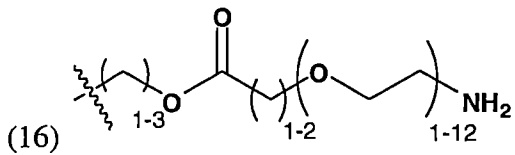
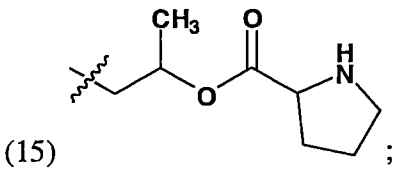
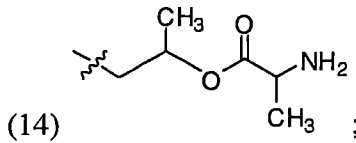
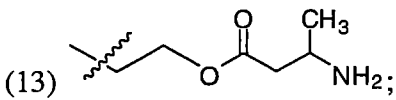
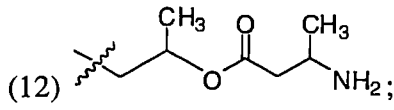
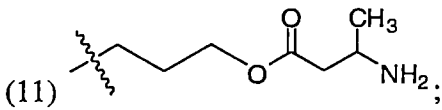
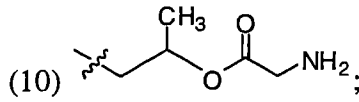
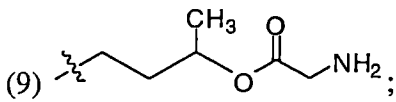
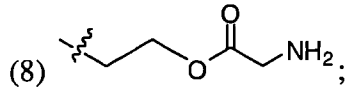
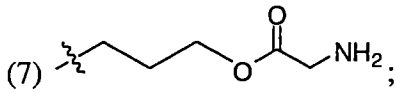
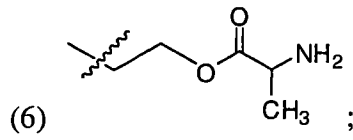
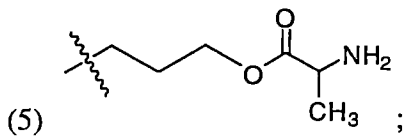
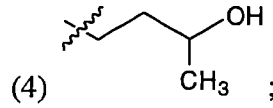
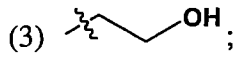
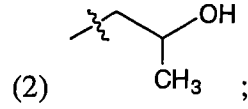
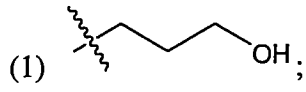
$a$  示 1 至 6 的整數；

$c$  示 0 至 3 的整數；

$d$  示 1 至 3 的整數；且

f 示 1 至 12 的 整 數 。

於 某 些 體 系 中 ， R<sub>42</sub> 示 下 列 任 一 結 構 式 ：

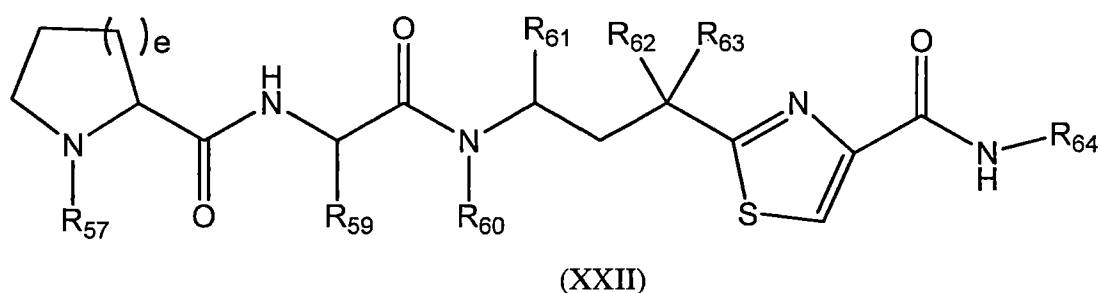


其中：

a 示 1 至 6 的整數；且

c 示 0 至 3 的整數。

於另一體系中，土布立辛係式 (XXII) 所示的化合物：



其中：

$R_{57}$  示  $C_{1-4}$  烷基或  $-C(O)R_{58}$ ；

$R_{58}$  示  $C_{1-6}$  烷基、 $CF_3$  或  $C_{6-10}$  芳基；

$R_{59}$  示  $C_{1-6}$  烷基；

$R_{60}$  示 氫、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-7}$  烯基、 $-CH_2-$  苯基、 $CH_2OR_{65}$  或  $CH_2OCOR_{66}$ ；

$R_{65}$  示 氫、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-7}$  烯基、 $C_{6-10}$  芳基或  $C(O)R_{67}$ ；

$R_{67}$  示  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{6-10}$  芳基或雜芳基；

$R_{66}$  示  $C_{1-6}$  烷基、 $-C_6H_5$  或  $-CH_2-$  苯基；

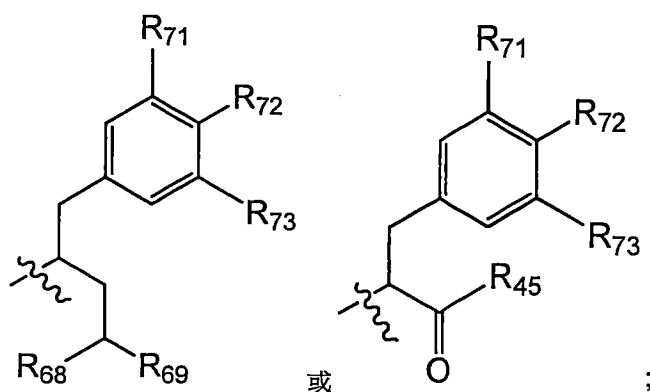
$R_{61}$  示  $C_{1-6}$  烷基；

$R_{62}$  示 氫、 $OH$ 、 $O-C_{1-4}$  烷基或  $O-C(O)-C_{1-4}$  烷基；

$R_{63}$  示 氫、 $OH$ 、 $O-C_{1-4}$  烷基、 $O-C(O)-C_{1-4}$  烷基、鹵素或  $C_{1-6}$  烷基；

e 示 1 至 3 之間的整數（包括首尾）；

R<sub>64</sub> 示：



其中：

R<sub>68</sub> 示氫或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基；

R<sub>69</sub> 示 CO<sub>2</sub>R<sub>70</sub>、C(O)-R<sub>78</sub>、CONHNH<sub>2</sub>、OH、NH<sub>2</sub>、SH 或任意經取代的烷基、環烷基、雜烷基或雜環烷基基團；

R<sub>70</sub> 示任意經取代的烷基（亦即，C<sub>1-6</sub> 烷基胺基）、雜烷基或雜環烷基基團；

R<sub>71</sub> 及 R<sub>73</sub> 各自獨立示氫、鹵基、-NO<sub>2</sub>、-CN、-NHR<sub>74</sub>、C<sub>1-6</sub> 烷基、鹵烷基、烷氧基、及鹵烷氧基；

R<sub>72</sub> 示氫、OR<sub>43</sub>、烷氧基、鹵素、-NHR<sub>74</sub>、-O-C(O)-R<sub>74</sub>、NO<sub>2</sub>、-CN、C<sub>6-10</sub> 芳基、C<sub>1-6</sub> 烷基、胺基或二烷基胺基；

R<sub>74</sub> 示氫、-CHO、-C(O)-C<sub>1-4</sub> 烷基、OH、胺基基團、烷胺基或 -C(R<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>a</sub>]-R<sub>22</sub>；

R<sub>43</sub> 示 H 或 -R<sub>46</sub>-R<sub>47</sub>；

R<sub>46</sub> 示 -C(O)-、-C(O)-O-、-C(O)-NH-、或不存在；

R<sub>47</sub> 如本文所定義者；

R<sub>78</sub> 示 X<sup>3</sup>-R<sub>75</sub> 或 NH-R<sub>19</sub>；

X<sup>3</sup> 示 O 或 S；

$R_{19}$  示氫、OH、胺基基團、烷基胺基或  
 $-[C(R_{20}R_{21})]_a-R_{22}$ ；

$R_{75}$  示氫、胺基基團、 $C_{1-6}$  烷基胺基或  
 $-[C(R_{20}R_{21})]_a-R_{22}$ ；

$R_{20}$  及  $R_{21}$  各自獨立示氫、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{6-10}$  芳基、羥基化  $C_{6-10}$  芳基、多羥基化  $C_{6-10}$  芳基、5 至 12-員雜環、 $C_{3-8}$  環烷基、羥基化  $C_{3-8}$  環烷基、多羥基化  $C_{3-8}$  環烷基或是天然或非天然胺基酸的側鏈；

$R_{22}$  示 -OH、-NH<sub>2</sub>、-COOH、  
 $-R_{82}-C(O)(CH_2)_c-C(H)(R_{23})-N(H)(R_{23})$ 、  
 $-R_{82}-C(O)(CH_2)_d-(OCH_2-CH_2)_f-N(H)(R_{23})$ 、或  
 $-R_{82}-(C(O)-CH(X^2)-NH)_d-R_{77}$ ；

各  $R_{23}$  獨立示氫、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{6-10}$  芳基、 $C_{3-8}$  環烷基、-COOH、或 -COO- $C_{1-6}$  烷基；

$X^2$  示天然或非天然胺基酸的側鏈；

$R_{77}$  示氫或是  $X^2$  與  $NR_{77}$  形成含氮的環狀化合物；

$R_{82}$  示 -NH 或氧；

$R_{47}$  係如本文所定義者；

$a$  示 1 至 6 的整數；

$c$  示 0 至 3 的整數；

$d$  示 1 至 3 的整數；

$f$  示 1 至 12 的整數；且

先決條件為：當  $R_{69}$  示  $C(O)-X^3-R_{75}$  或  $C(O)-NH-R_{19}$  時， $R_{71}$  及  $R_{73}$  中有一者或二者皆示 -NHR<sub>74</sub>，且當  $R_{72}$  示

OR<sub>43</sub>、-NHR<sub>74</sub> 或 -O-C(O)-R<sub>74</sub> 時，R<sub>19</sub>、R<sub>43</sub>、R<sub>74</sub> 及 R<sub>75</sub> 中至少有一者不可為氫。

於某些體系中，在式 (XXII) 化合物中：

R<sub>57</sub> 示 -CH<sub>3</sub>；

R<sub>59</sub> 示第二丁基；

R<sub>60</sub> 示氫、甲基、乙基、丙基、異丙基或異丁基；

R<sub>61</sub> 示異丙基；

R<sub>62</sub> 示氫；

R<sub>63</sub> 示氫、OH、-O-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>、O-C(O)-CH<sub>3</sub>；

R<sub>68</sub> 示氫或 -CH<sub>3</sub>；

R<sub>69</sub> 示 CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub>R<sub>70</sub> 或 C(O)-R<sub>78</sub>；

R<sub>70</sub> 示 C<sub>1-6</sub> 烷基胺；

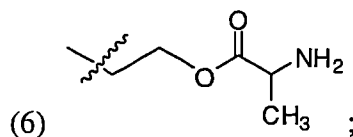
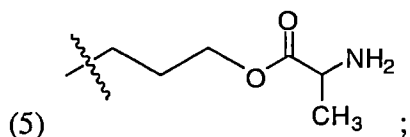
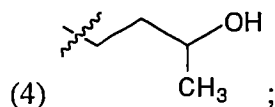
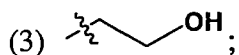
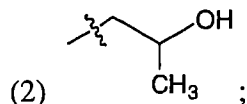
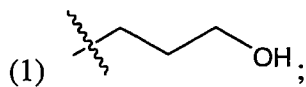
R<sub>71</sub> 及 R<sub>73</sub> 各自獨立示氫；

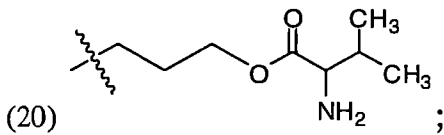
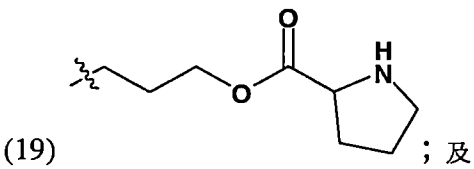
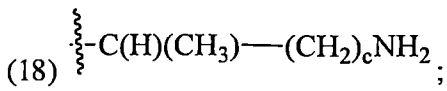
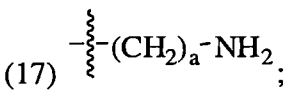
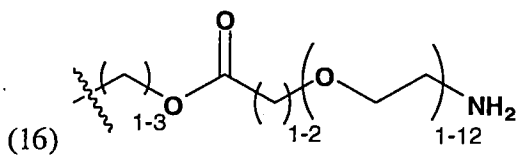
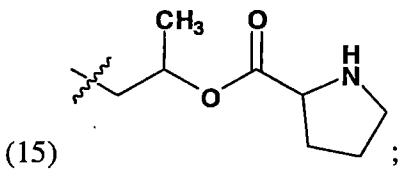
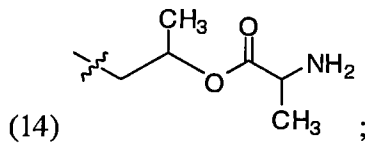
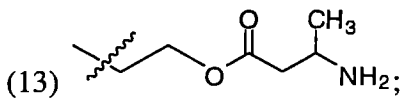
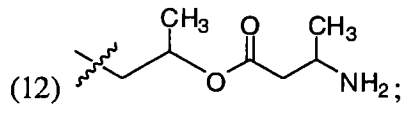
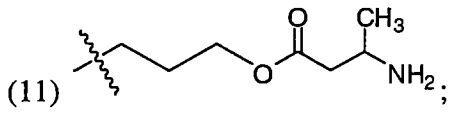
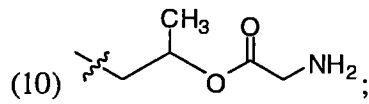
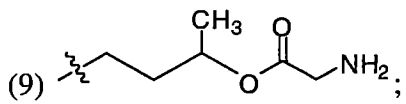
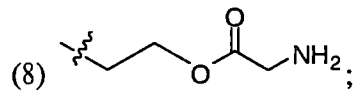
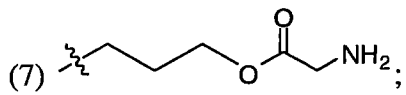
R<sub>72</sub> 示氫、-OR<sub>43</sub>、OH、F、-CH<sub>3</sub> 或 OCH<sub>3</sub>；

R<sub>78</sub> 示 OH、-OR<sub>75</sub> 或 -NHR<sub>40</sub>；

e 示 2 之整數；

R<sub>40</sub> 示氫、-OH、-NH<sub>2</sub>、或下列任一結構式：



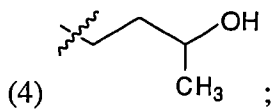
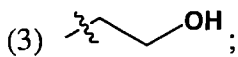
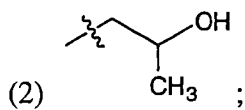
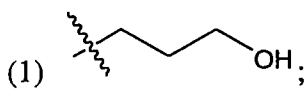


其中：

a 示 1 至 6 的整數；

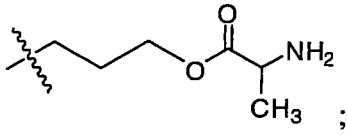
c 示 0 至 3 的整數；

$R_{75}$  示下列任一結構式：

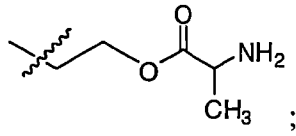




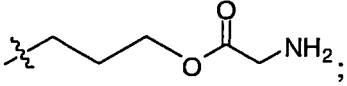
(5)



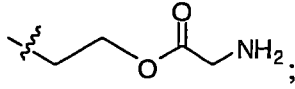
(6)



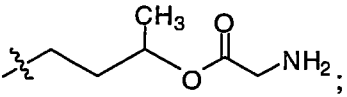
(7)



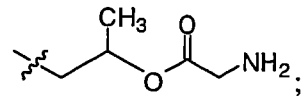
(8)



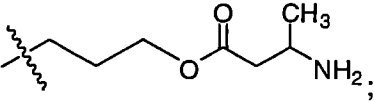
(9)



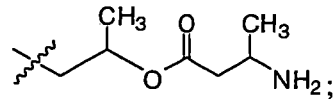
(10)



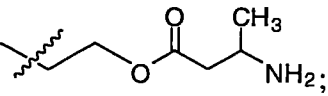
(11)



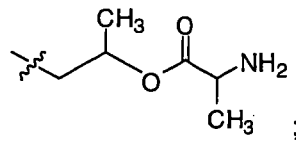
(12)



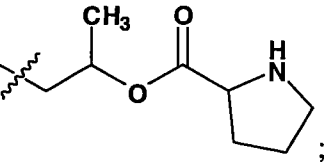
(13)



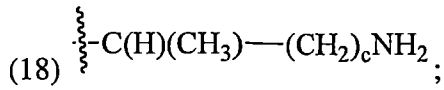
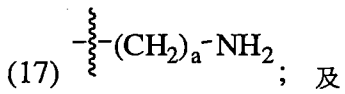
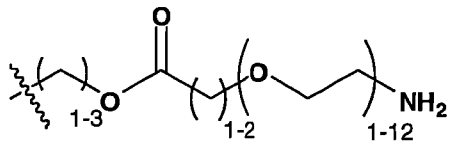
(14)



(15)



(16)



其中：

a 示 1 至 6 的整數；且

c 示 0 至 3 的整數；

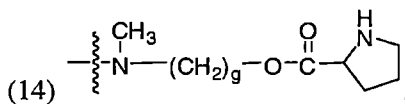
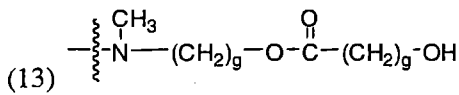
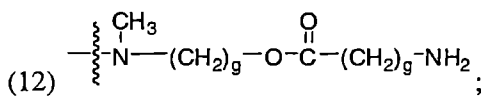
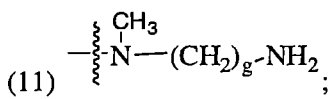
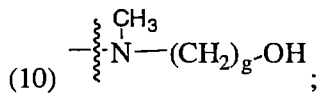
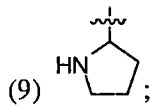
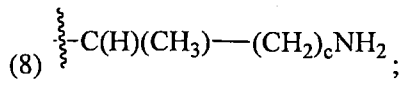
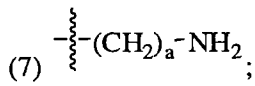
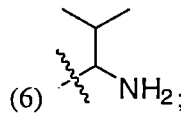
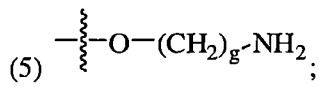
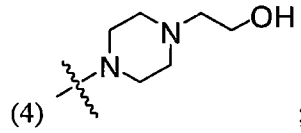
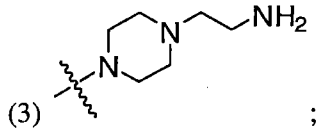
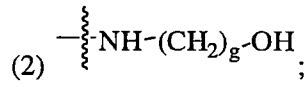
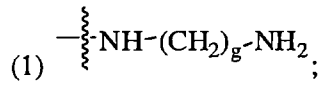
$R_{43}$  示 氫、 $\text{---C(O)---(CH}_2\text{)}_a\text{---NH}_2$ 、或  
 $\text{---C(O)---C(H)(CH}_3\text{)---(CH}_2\text{)}_c\text{---NH}_2$ ；

其中：

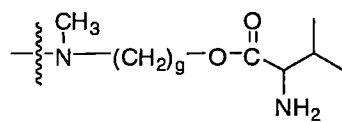
a 示 1 至 6 的 整 數 ；

c 示 0 至 3 的 整 數 ； 且

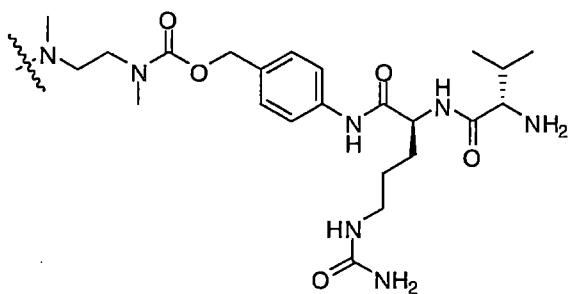
R<sub>47</sub> 示 下 列 任 一 結 構 式 ：



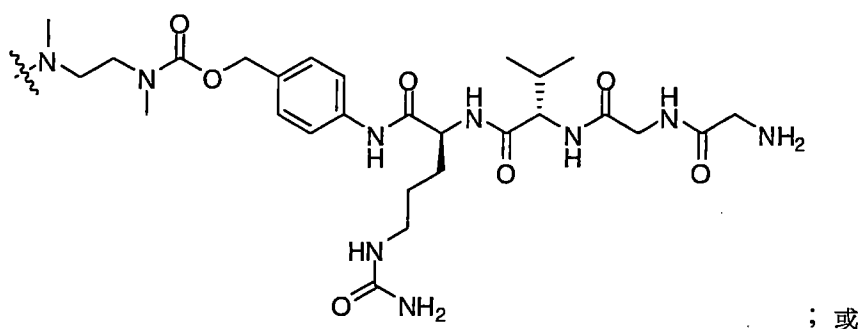
(15)



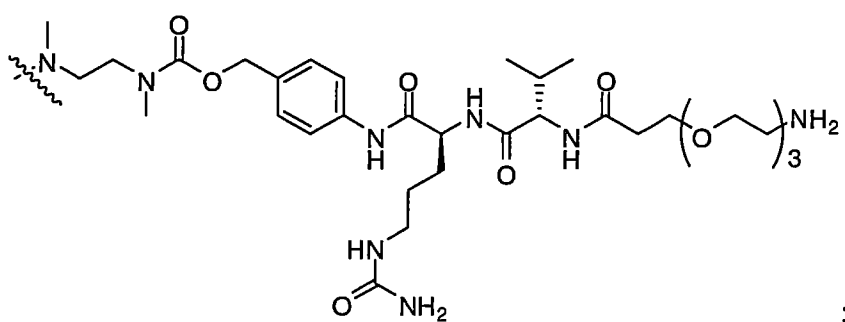
(16)



(17)



(18)



其中：

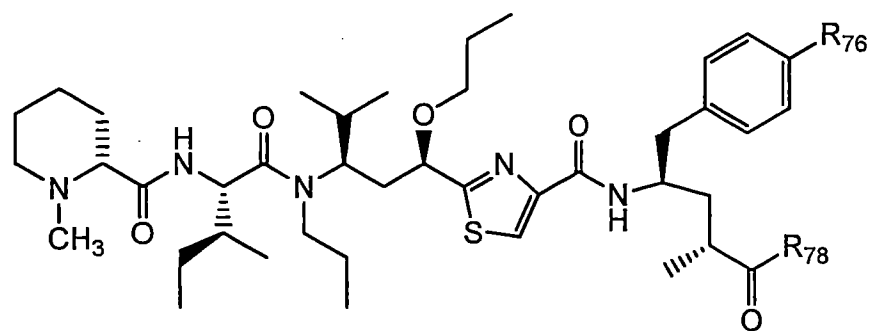
a 示 1 至 6 的整數；

c 示 0 至 3 的整數；且

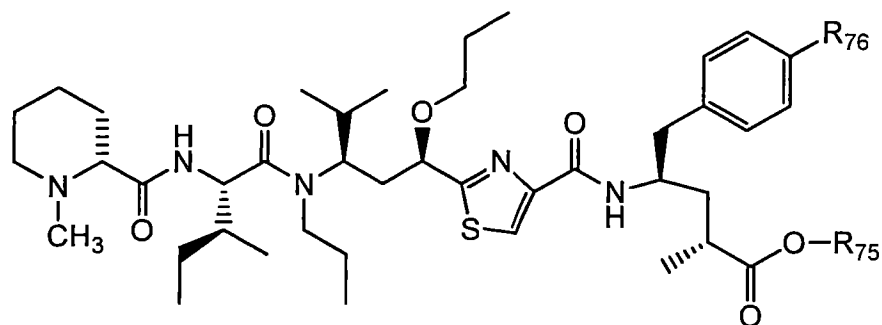
g 示 2 至 6 的整數；

先決條件為：若  $R_{72}$  示  $-OH$ ，則  $R_{75}$  不可為氫；若  $R_{69}$  示  $COOH$ ，則  $R_{72}$  必須為  $-OR_{43}$  或  $-O-C(O)-R_{47}$ 。

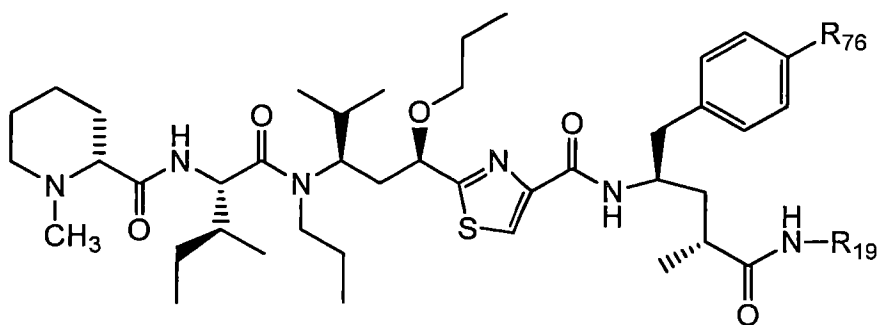
於某些體系中，式 (XXII) 之土布立辛係式 (XXIII) 或 (XXIV) 所示之化合物：



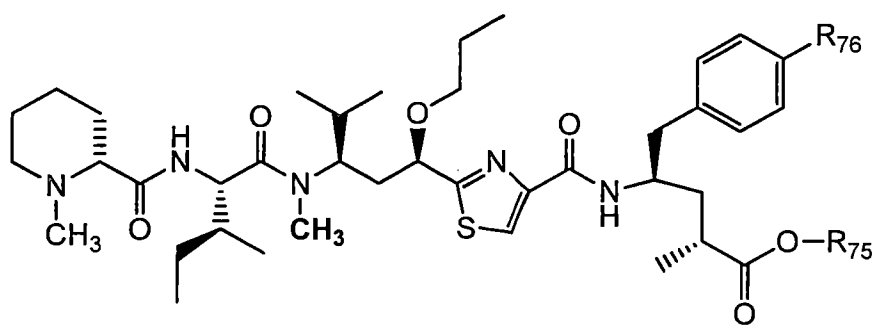
(XXIII)



(XXIIIa);



(XXIIIb);



(XXIV)

其中：

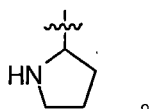
$R_{76}$  示氫、OH、 $OCH_3$ 、F、 $-OR_{43}$  或  $-O-C(O)-R_{47}$ ；

其中  $R_{78}$ 、 $R_{75}$ 、 $R_{19}$ 、 $R_{47}$  及  $R_{43}$  係如本文所定義者；

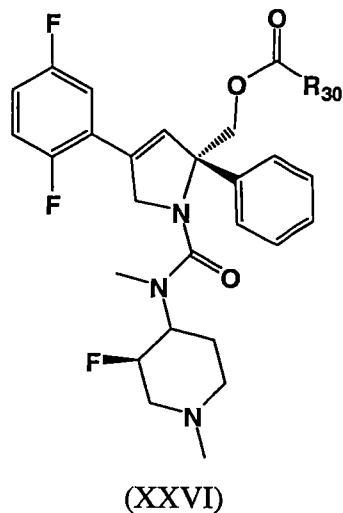
且

先決條件為：若  $R_{76}$  示  $-OH$ 、 $OCH_3$ 、或 F，則  $R_{75}$  及  $R_{19}$  不可為氫。

於某些體系中， $R_{47}$  示

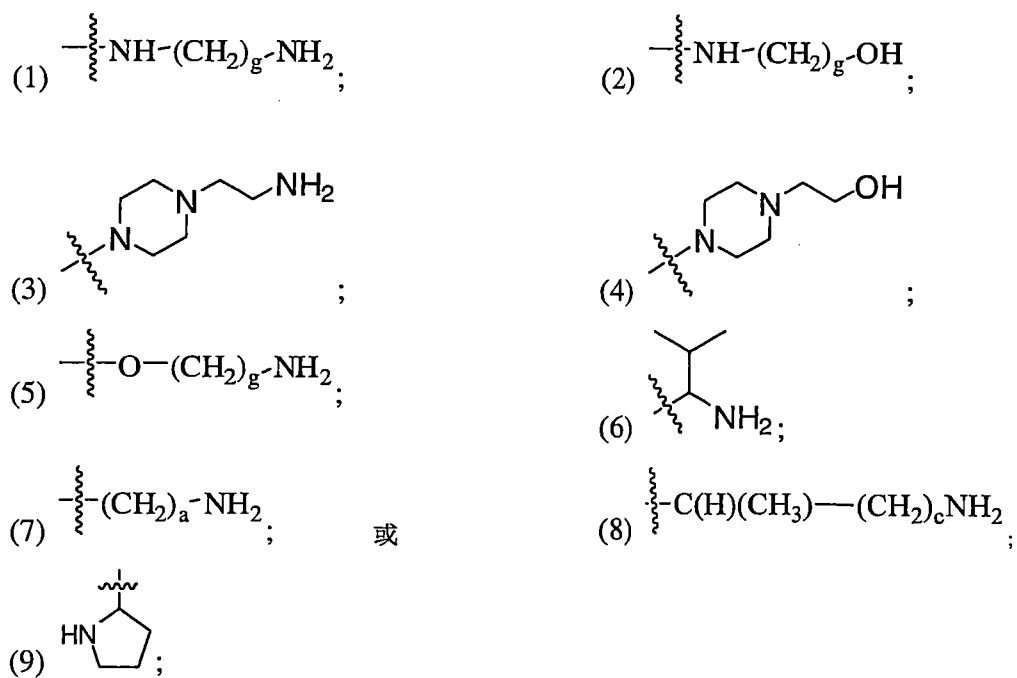


於另一體系中，KSP 抑制劑化合物係式 (XXVI) 所示之化合物：



其中  $R_{30}$  係如本文所定義者。

於某些體系中， $R_{30}$  係：



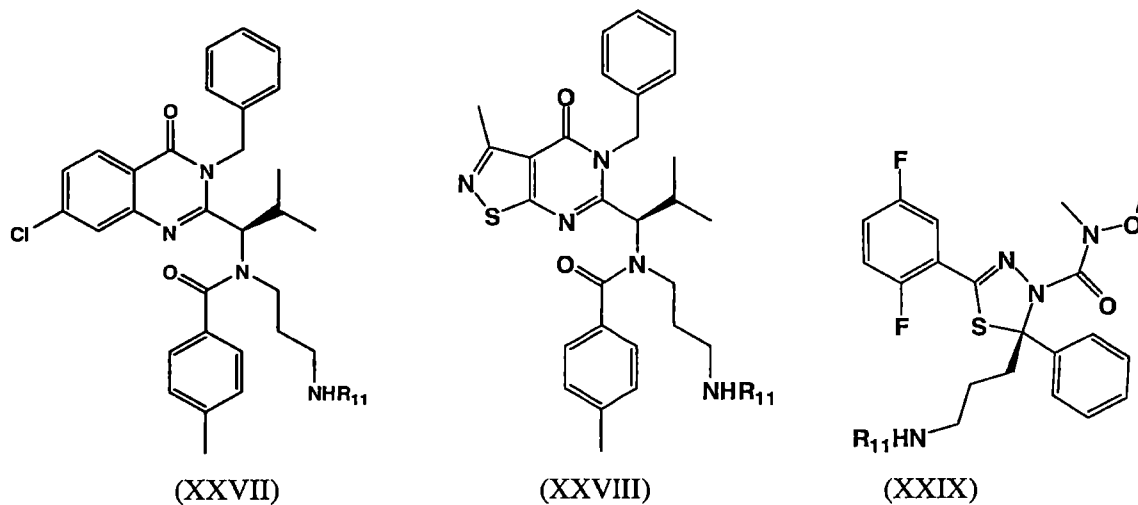
其中：

a 示 1 至 6 的整數；

b 示 0 至 3 的整數；且

g 示 2 至 6 的整數。

於另一體系中，KSP 抑制劑化合物係式 (XXVII)、(XXVIII) 或 (XXIX) 所示之化合物：



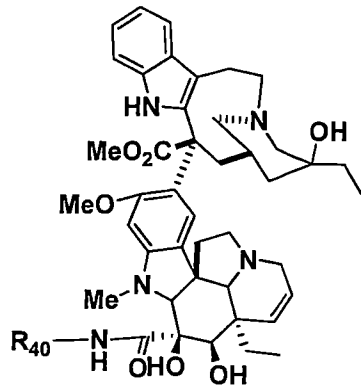
其中：

$R_{11}$  係如本文所定義者。

習於治療劑技藝之士可容易地瞭解到，本文所記述之各個治療劑可以所生成之化合物依然保有原化合物之特異性及 / 或活性的方式，加以改性。習於此藝之士亦可瞭解到，多個此等化合物可用於取代本文所記載的治療劑。因此，本發明之治療劑包括本文所記載之化合物的類似物及衍生物。

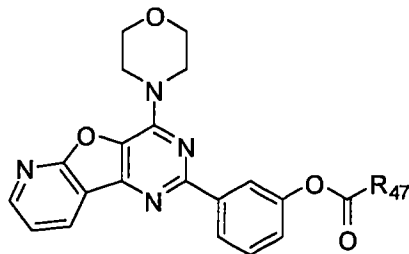
表 B 提供了適用於共軛形成本發明之聚合物-藥物-蛋白質共軛體或聚合物-藥物支架之治療劑及其衍生物的更多實例。還提供了某些化合物的光譜數據（表中的 ND 亦指「未測定」）。當此等實例於活體外或活體內自共軛體釋離時，亦可為藥物的活性形式。

表 B



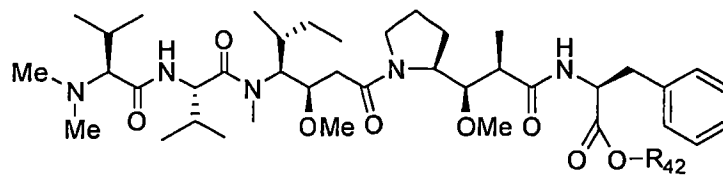
(VI)

參考編號 #	R <sub>40</sub>
實施例 6	
實施例 22	
實施例 23	



(IX)

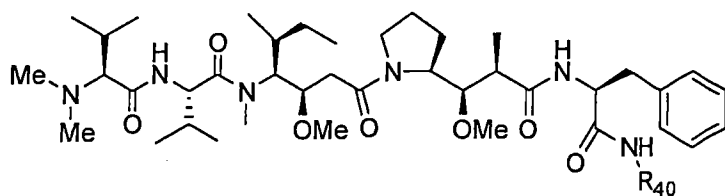
參考編號#	R <sub>47</sub>	m/z
實施例 24		未測定
實施例 25		未測定
實施例 30		未測定
實施例 33		未測定



(XI)

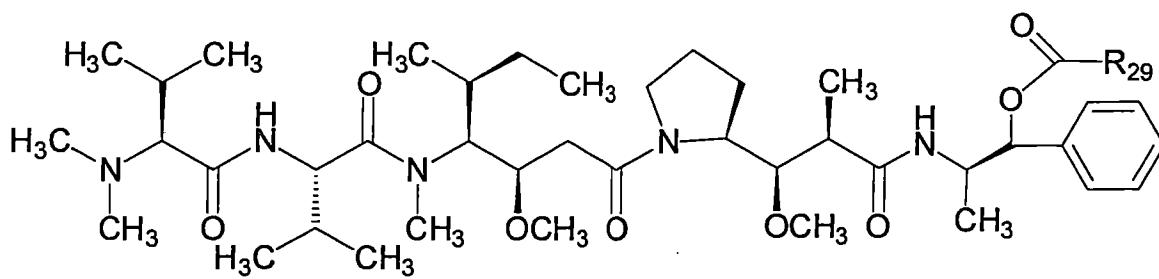
參考編號 #	R <sub>42</sub>	m/z
	H	
	-CH <sub>3</sub>	760
實施例 39		802.6
		790
實施例 64		804





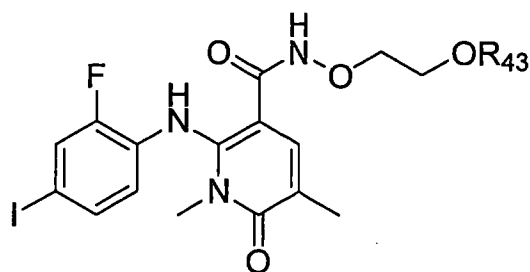
(XII)

參考編號 #	R <sub>40</sub>	m/z
	-H	
實施例 48		803.5
		789.1
實施例 49		974.2
實施例 50		874.5
	-OH	788
實施例 61		803.4
實施例 62		803.4
		874.4
		874.4
		900.5
		900.5



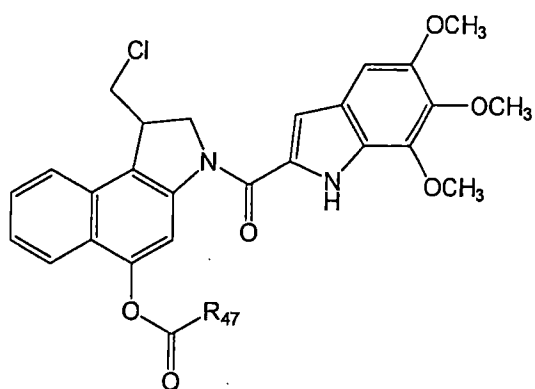
(XIII)

-C(O)-R <sub>29</sub>	m/z
	903.2
	803.1
	790
	未測定
	829.1
	802



(XIV)

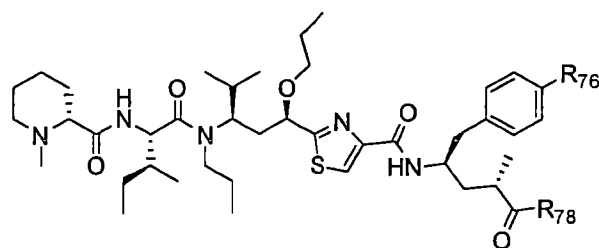
參考編號 #	R <sub>43</sub>	m/z
實施例 36		未測定
		644.9



(XVII)

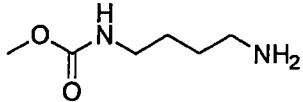
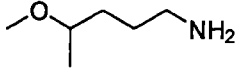
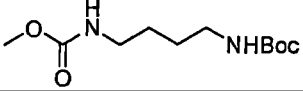
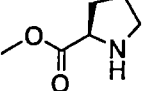
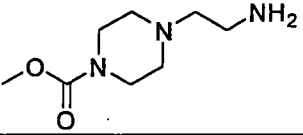
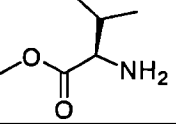
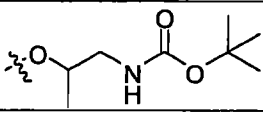
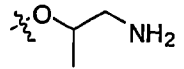
R <sub>47</sub>	m/z
	553.1
	538.1
	564.1
	566.1
	568.1
	未測定
	未測定
	667.2
	622.2

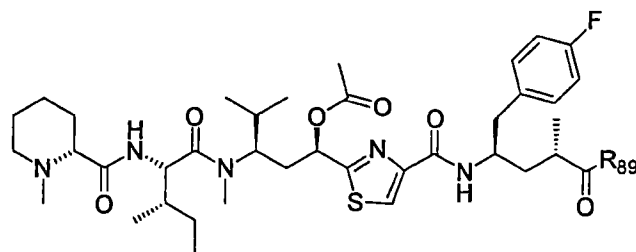
$R_{47}$	m/z
	未測定
	未測定
	未測定



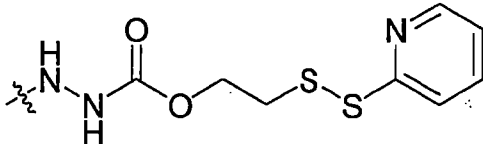
(XXIII)

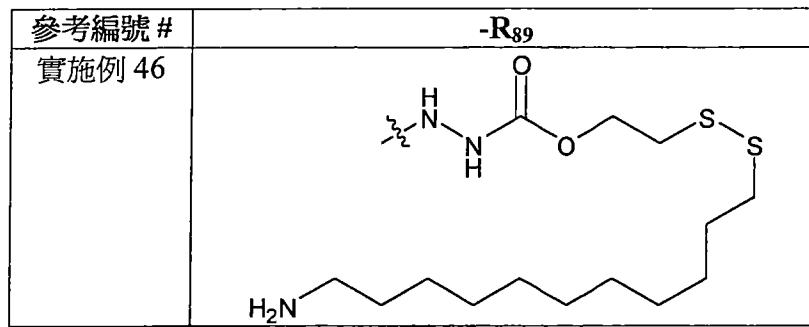
參考編號 #	$R_{76}$	$-R_{78}$	m/z
	OH	$-OCH_3$	786.4
	OH	$-NH_2$	771.4
	OH	$\frac{1}{2}O(CH_2)_3NH_2$	829.4
	OH	$\frac{1}{2}O(CH_2)_2NH_2$	未測定
		OH	未測定

參考編號 #	R <sub>76</sub>	-R <sub>78</sub>	m/z
		-OCH <sub>3</sub>	900.4
		-OH	未測定
		-OCH <sub>3</sub>	1000.5
實施例 63		-OH	869.4
		-OH	未測定
		-OH	871.4
實施例 42	F		未測定
實施例 43	F		未測定



(XXX)

參考編號 #	-R <sub>89</sub>
實施例 45	



### 蛋白質基的辨識分子 ( PBRMs )

蛋白質基的辨識分子將藥物-聚合物載體共軛體導向特定的組織、細胞、細胞內的定位。蛋白質基辨識分子可將改性的聚合物導向培養物或整個有機體、或是二者之內。於一情況下，蛋白質基辨識分子具有一出現於標靶細胞之細胞表面上的配體且係以有利的特異性、親和性及結合性，與該配體結合。於某些體系中，蛋白質基辨識分子係將改性的聚合物靶向組織而非肝臟。於其他體系中，蛋白質基辨識分子係將改性的聚合物靶向特定的組織，諸如，肝臟、腎臟、肺或胰臟。蛋白質基辨識分子可將改性的聚合物靶向標靶細胞，諸如，癌細胞，諸如，表現於細胞（諸如，癌細胞）上的受體、基質組織、或與癌有關的蛋白質（諸如，腫瘤抗原）。另外，還可靶向包含腫瘤血管分佈之細胞。蛋白質基辨識分子可將聚合物導向特定類型的細胞，諸如，特定靶向於肝臟內之肝細胞而非庫弗氏肝巨噬細胞。於其他情況下，蛋白質基辨識分子可將聚合物導向於網狀內皮或淋巴系統的細胞、或是導向於專業的吞噬細胞（professional phagocytic cells），諸如，巨噬細胞

或嗜酸性白血球。（於如是的情況下，聚合物本身亦可為有效的遞送系統，無需特定的靶向）。

於又另一體系中，蛋白質基辨識分子可將改性的聚合物靶向細胞內的定位，諸如，細胞核、細胞質、或核內體，例如。於特定的體系中，蛋白質基辨識分子可強化與受體的細胞結合、或細胞質至細胞核的運輸以及細胞核的進入或是自核內體或其他細胞內囊泡的釋出。

於特定體系中，蛋白質基辨識分子包含：抗體、蛋白質以及肽或肽模擬物。

對於細胞表面標記有特異性之作爲範例之衍生自 Fab、Fab2、scFv 或駱駝抗體重鏈片段的抗體或抗體類包括（但不侷限於）：5T4、AOC3、C242、CA-125、CCL11、CCR 5、CD2、CD3、CD4、CD5、CD15、CD18、CD19、CD20、CD22、CD23、CD25、CD28、CD30、CD31、CD33、CD37、CD38、CD40、CD41、CD44、CD51、CD52、CD54、CD56、CD62E、CD62P、CD62L、CD70、CD74、CD80、CD125、CD138、CD141、CD147、CD152、CD154、CD326、CEA、凝集因子、CTLA-4、EGFR、ErbB2、ErbB3、EpCAM、葉酸受體、FAP、GD2、GD3、GPNMB、HGF、HER2、ICAM、IGF-1 受體、VEGFR1、EphA2、TRPV1、CFTR、gpNMB、CA9、Cripto、ACE、APP、腎上腺受體 -  $\beta$  2、緊密連結蛋白 3 (Claudin 3)、間質蛋白 (Mesothelin)、IL-2 受體、IL-4 受體、IL-13 受體、整合蛋白（包括： $\alpha_4$ 、 $\alpha_v\beta_3$ 、 $\alpha_v\beta_5$ 、 $\alpha_v\beta_6$ 、 $\alpha_1\beta_4$ 、

$\alpha_4\beta_1$ 、 $\alpha_4\beta_7$ 、 $\alpha_5\beta_1$ 、 $\alpha_6\beta_4$ 、 $\alpha_{IIb}\beta_3$  整合蛋白)、  
 IFN- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、IgE、IgE、IGF-1 受體、IL-1、IL-12、  
 IL-23、IL-13、IL-22、IL-4、IL-5、IL-6、干擾素受體、  
 ITGB2 (CD18)、LFA-1 (CD11a)、L-選擇素 (CD62L)  
 )、黏蛋白、MUC1、肌肉生長抑制素 (myostatin)、  
 NCA-90、NGF、PDGFR  $\alpha$ 、磷脂醯絲胺酸、前列腺癌細  
 胞、綠膿桿菌、狂犬病、RANKL、呼吸道融合病毒、恆  
 河因子、SLAMF7、神經胺醇-1-磷酸酯、TAG-72、T 細胞  
 受體、肌鍵蛋白 C (tenascin C)、TGF-1、TGF- $\beta$  2、  
 TGF- $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、TRAIL-R1、TRAIL-R2、腫瘤抗原  
 CTAA16.88、VEGF-A、VEGFR2、中間絲蛋白等等。

於一體系中，對於細胞表面標記有特異性之衍生自  
 Fab、Fab2、scFv 或駱駝抗體重鏈片段的抗體或抗體類包  
 含：CA-125、C242、CD3、CD19、CD22、CD25、CD30、  
 CD31、CD33、CD37、CD40、CD44、CD51、CD54、CD56  
 、CD62E、CD62P、CD62L、CD70、CD138、CD141、  
 CD326、CEA、CTLA-4、EGFR、ErbB2、ErbB3、FAP、  
 葉酸受體、IGF-1 受體、GD3、GPNMB、HGF、HER2、  
 VEGF-A、VEGFR2、VEGFR1、EphA2、EpCAM、5T4、  
 TAG-72、肌鍵蛋白-C、TRPV1、CFTR、gpNMB、CA9、  
 Cripto、ACE、APP、PDGFR  $\alpha$ 、磷脂醯絲胺酸、前列腺  
 癌細胞、腎上腺素受體- $\beta$  2、緊密連結蛋白 3、黏蛋白、  
 MUC1、間質蛋白、IL-2 受體、IL-4 受體、IL-13 受體及  
 整合蛋白 (包括： $\alpha_v\beta_3$ 、 $\alpha_v\beta_5$ 、 $\alpha_v\beta_6$ 、 $\alpha_1\beta_4$ 、 $\alpha_4$



$\beta_1$ 、 $\alpha_5\beta_1$ 、 $\alpha_6\beta_4$  整合蛋白)、肌鍵蛋白 C、TRAIL-R2 及中間絲蛋白。

作為範例的抗體包括：3F8、阿巴伏單抗 [abagovomab]、阿昔單抗 [abciximab (REOPRO)]、阿達木單抗 [adalimumab (HUMIRA)]、阿德木單抗 [adecatumumab]、阿非莫單抗 [afelimomab]、阿夫土珠單抗 [afutuzumab]、阿拉昔單抗 [alacizumab]、ALD518、阿來組單抗 [alemtuzumab (CAMPATH)]、阿妥莫單抗 (altumomab)、阿馬昔單抗 [amatuximab]、馬安莫單抗 [anatumomab]、安蘆珠單抗 [anrukinzumab]、阿泊珠單抗 [apolizumab]、阿西莫單抗 [arcitumomab (CEA-SCAN)]、阿塞珠單抗 [aselizumab]、阿立珠單抗 [atlizumab (托西珠單抗 (tocilizumab)、安挺樂 (Acetemra)、RoActemra)]、阿托木單抗 [atorolimumab]、巴品珠單抗 [bapineuzumab]、巴利昔單抗 [basiliximab (Simulect)]、巴維昔單抗 [bavituximab]、貝妥莫單抗 [bectumomab (LYMPHOSCAN)]、貝利單抗 [belimumab (BENLYSTA)]、班拉珠單抗 [benralizumab]、柏替木單抗 [bertilimumab]、貝西索單抗 [besilisomab (SCINITIMUN)]、貝伐單抗 [bevacizumab (AVASTIN)]、比西單抗 [biciromab (FIBRISCINT)]、比伐珠單抗 [bivatuzumab]、柏納妥莫單抗 [blinatumomab]、布雷昔單抗 [brentuximab]、布里金單抗 [briakinumab]、坎金單抗 [canakinumab (ILARIS)]、坎妥珠單體 [cantuzumab]、卡羅單抗 [capromab]、卡妥索

單抗 [atumaxomab (REMOVAB)]、CC49、西利珠單抗 [cedelizumab]、賽妥珠單抗 [certolizumab]、西妥昔單抗 [cetuximab (ERBITUX)]、西他土珠單抗 [citatuzumab]、西妥木單抗 [cixutumumab]、克立昔單抗 [clenoliximab]、克利凡珠單抗 [clivatuzumab]、可納木單抗 [conatumumab]、CR6261、達西珠單抗 [dacetuzumab]、達昔單抗 [daclizumab (ZENAPAX)]、達雷木單抗 [daratumumab]、地諾單抗 [denosumab (PROLIA)]、地莫單抗 [detumomab]、朵利莫單抗 [dorlimomab]、朵利珠單抗 [dorlixizumab]、依美昔單抗 [ecromeximab]、艾庫組單抗 [eculizumab (SOLIRIS)]、埃巴單抗 [edobacomab]、依決洛單抗 [edrecolomab (PANOREX)]、依法利珠單抗 [efalizumab (RAPTIVA)]、依芬古單抗 [efungumab (MYCOGRAB)]、依洛珠單抗 [elotuzumab]、艾西莫單抗 [elsilimomab]、恩莫單抗 [enlimomab]、依匹莫單抗 [epitumomab]、依帕珠單抗 [epratuzumab]、厄利珠單抗 [erlizumab]、厄妥索單抗 [ertumaxomab (REXOMUN)]、伊瑞西珠單抗 [etaracizumab (ABEGRIN)]、艾韋單抗 [exbivirumab]、法索單抗 [fanolesomab (NEUTROSPEC)]、法拉莫單抗 [faralimomab]、法樂特珠單抗 [farletuzumab]、非韋珠單抗 [felvizumab]、非扎奴單抗 [fezakinumab]、斐濟木單抗 [figitumumab]、芳妥珠單抗 [fontolizumab (HuZAF)]、夫瑞韋如單抗 [foravirumab]、夫蘇木單抗 [fresolimumab]、加利昔單抗 [galiximab]、

更汀蘆單抗 [gantenerumab]、加維莫單抗 [gavilimomab]、  
吉妥單抗 [gemtuzumab]、吉倫昔單抗 [girentuximab]、格  
雷木單抗 [glembatumumab]、戈利木單抗 [golimumab ( SIMPONI ) ]、魯昔單抗 [gomiliximab]、艾巴珠單抗  
[ibalizumab]、替依莫單抗 [ibritumomab]、伊戈伏單抗  
[igovomab ( INDIMACIS-125 ) ]、英西單抗 [imciromab ( MYOSCINT ) ]、英夫利西單抗 [infliximab ( REMICADE )  
]、英妥木單抗 [intetumumab]、伊諾莫單抗 [inolimomab]  
、奧英妥珠單抗 [inotuzumab]、易普利姆單抗 [ipilimumab]  
、易拉土莫單抗 [iratumumab]、凱利昔單抗 [keliximab]、  
拉貝珠單抗 [labetuzumab ( CEA-CIDE ) ]、來金珠單抗  
[lebrikizumab]、來馬索單抗 [lemalesomab]、樂德木單抗  
[lerdelimumab]、來沙木單抗 [lexatumumab]、利韋單抗  
[libivirumab]、林妥珠單抗 [lintuzumab]、魯卡木單抗  
[lucatumumab]、魯昔單抗 [lumiliximab]、馬帕木單抗  
[mapatumumab]、馬司莫單抗 [maslimomab]、馬妥珠單抗  
[matuzumab]、美泊利單抗 [mepolizumab ( BOSATRIA ) ]  
、美替木單抗 [metelimumab]、米拉土珠單抗  
[milatuzumab]、明瑞莫單抗 [minretumomab]、米妥莫單抗  
[mitumomab]、莫羅木單抗 [morolimumab]、莫維珠單抗  
[motavizumab ( NUMAX ) ]、莫羅莫那-CD3 [muromonab-  
CD3 ( ORTHOCLONE OKT3 ) ]、那可單抗 [nacolomab]、  
那莫單抗 [naptumomab]、那他珠單抗 [natalizumab ( TYSABRI ) ]、奈巴庫單抗 [nebacumab]、奈西木單抗

[necitumumab]、奈瑞莫單抗[nerelimomab]、尼妥珠單抗[nimotuzumab ( THERACIM ) ]、毓諾莫單抗[nofetumomab]、奧瑞珠單抗[ocrelizumab]、奧度莫單抗[odulimomab]、奧發木單抗[ofatumumab ( ARZERRA ) ]、奧拉木單抗[olaratumab]、奧馬珠單抗[omalizumab ( XOLAIR ) ]、翁特珠單抗[ontecizumab]、奧普珠單抗[oportuzumab]、奧果伏單抗[oregovomab ( OVAREX ) ]、奧特希珠單抗[otelixizumab]、帕昔單抗[pagibaximab]、帕利珠單抗[palivizumab ( SYNAGIS ) ]、帕尼單抗[panitumumab ( VECTIBIX ) ]、帕諾庫單抗[panobacumab]、帕考珠單抗[pascalizumab]、沛土莫單抗[pemtumomab ( THERAGYN ) ]、帕妥珠單抗[pertuzumab ( OMNITARG ) ]、沛瑟珠單抗[pexelizumab]、平妥單抗[pintumomab]、普利昔單抗[priliximab]、普托木單抗[pritumumab]、PRO 140、雷韋單抗[rafivirumab]、雷莫蘆單抗[ramucirumab]、雷珠單抗[ranibizumab ( LUCENTIS ) ]、拉巴庫單抗[raxibacumab]、瑞加韋單抗[regavirumab]、瑞利珠單抗[reslizumab]、利妥木單抗[rilotumumab]、利妥昔單抗[rituximab ( RITUXAN ) ]、若巴木單抗[robatumumab]、羅利珠單抗[rontalizumab]、羅韋來單抗[rovelizumab ( LEUKARREST ) ]、盧普來單抗[ruplizumab ( ANTOVA ) ]、沙妥莫單抗噴地肽[satumomab pendetide]、司韋單抗[sevirumab]、西羅珠單抗[sibrotuzumab]、西法木單抗[sifalimumab]、西妥昔單抗[siltuximab]、西利

珠單抗 [siplizumab]、索嵐珠單抗 [solanezumab]、索西珠單抗 [sonpcizumab]、索土珠單抗 [sontuzumab]、司他莫魯單抗 [stamulumab]、硫索單抗 [sulesomab (LEUKOSCAN)]、他珠單抗 [tacatuzumab (AFP-CIDE) tetraxetan]、他度珠單抗 [tadocizumab]、他利珠單抗 [talizumab]、他尼珠單抗 [tanezumab]、帕他普莫單抗 [taplitumomab paptox]、特非珠單抗 [tefibazumab (AUREXIS)]、替莫單抗 [telimomab]、替妥莫單抗 [tenatumomab]、替奈昔單抗 [teneliximab]、替利珠單抗 [teplizumab]、TGN1412、替西莫單抗 (翠每莫單抗) [ticilimumab (tremelimumab)]、替加珠單抗 [tigatuzumab]、TNX-650、托西珠單抗 [tocilizumab (atlizumab (阿立珠單抗)、ACTEMRA)]、托立珠單抗 [toralizumab]、托西莫單抗 [tositumomab (BEXXAR)]、曲妥珠單抗 (賀癌平) [trastuzumab (HERCEPTIN)]、翠每莫單抗 [tremelimumab]、土可珠單抗 [tucotuzumab]、妥韋單抗 [tuvirumab]、烏珠單抗 [urtoxazumab]、優特克單抗 [ustekinumab (STELERA)]、伐利昔單抗 [vapaliximab]、維多珠單抗 [vedolizumab]、維妥珠單抗 [veltuzumab]、維帕莫單抗 [vepalimomab]、維西珠單抗 [visilizumab (NUVION)]、伏洛昔單抗 [volociximab (HUMASPECT)]、伏妥莫單抗 [votumumab]、扎魯木單抗 [zalutumumab (HuMEX-EGFr)]、扎木單抗 [zanolimumab (HuMAX-CD4)]、齊拉木單抗 [ziralimumab] 及佐莫單抗 [zolimumab]。

於某些體系中，抗體係導向下文所列者之細胞表面標記：5T4、CA-125、CEA、CD3、CD19、CD20、CD22、CD30、CD33、CD40、CD44、CD51、CTLA-4、EpCAM、HER2、EGFR、FAP、葉酸受體、HGF、整合蛋白  $\alpha_v\beta_3$ 、整合蛋白  $\alpha_5\beta_1$ 、IGF-1 受體、GD3、GPNMB、黏蛋白、MUC1、磷脂醯絲胺酸、前列腺癌細胞、PDGFR  $\alpha$ 、TAG-72、肌鍵蛋白 C、TRAIL-R2、VEGF-A 及 VEGFR2。於某些體系中，該抗體係：阿巴伏單抗、阿德木單抗、阿拉昔單抗、阿妥莫單抗、馬安莫單抗、阿西莫單抗、巴維昔單抗、貝伐單抗（AVASTIN）、比伐珠單抗、柏納妥莫單抗 [布雷昔單抗、坎妥珠單體、卡妥索單抗、卡羅單抗、西妥昔單抗、西他土珠單抗、克利凡珠單抗、可納木單抗、達西珠單抗、依決洛單抗、依帕珠單抗、厄妥索單抗、伊瑞西珠單抗、法樂特珠單抗、斐濟木單抗、吉妥單抗、格雷木單抗、替依莫單抗、伊戈伏單抗、英妥木單抗、奧英妥珠單抗、拉貝珠單抗、來沙木單抗、林妥珠單抗、魯卡木單抗、馬妥珠單抗、米妥莫單抗、那莫單抗 [naptumomab estafenato]、奈西木單抗、奧普珠單抗、奧果伏單抗、帕尼單抗、沛土莫單抗、帕妥珠單抗、普托木單抗、利妥昔單抗（RITUXAN）、利妥木單抗、若巴木單抗、替妥莫單抗、替西莫單抗（翠每莫單抗）、替加珠單抗、曲妥珠單抗（賀癌平）、托西莫單抗、翠每莫單抗、土可珠單抗 [tucotuzumab celmoleukin]、伏洛昔單抗及扎魯木單抗。

於特定的體系中，導向 HER2 之細胞表面標記的抗體係帕妥珠單抗或曲妥珠單抗，而就 EGFR 而言，該抗體係西妥昔單抗且就 CD20 而言，該抗體為利妥昔單抗且對 VEGF-A 而言，係為貝伐單抗；對於 CD-22 而言，該抗體為依帕珠單抗或維妥珠單抗且對於 CEA 而言，該抗體為拉貝珠單抗。

範例的肽或肽模擬物包含：靶向肽的整合蛋白（RGD 肽）；靶向肽的 LHRH 受體；靶向肽的 ErbB2（HER2）受體；靶向肽之與前列腺特異細胞膜結合的抗原（PSMA）；靶向衍生自 ApoE 蛋白質之肽、ApoA 蛋白質肽的脂蛋白受體 LRP1；靶向肽、衍生自蠟氫毒素之肽、以及鈴蟾素的體抑素受體。

於特定的體系中，該肽或肽模擬物係靶向肽的 LHRH 受體以及靶向肽的 ErbB2（HER2）。

作為範例的蛋白質包含：胰島素、運鐵蛋白、血纖維蛋白原- $\gamma$  片段、凝血酶敏感蛋白、緊密連結蛋白、脂蛋白元 E、測定蛋白分子（Affibody molecules）（諸如，例如，ABY-025）、錨蛋白重複序列蛋白質、類錨蛋白重複序列蛋白質以及合成的肽。

於本發明之某些體系中，蛋白質藥物聚合物共軛體包含廣效的細胞毒素連同細胞表面標記，就 HER 而言，諸如，帕妥珠單抗或曲妥珠單抗；就 EGFR 而言，諸如，西妥昔單抗；就 CEA 而言，諸如，拉貝珠單抗；就 CD20 而言，諸如，利妥昔單抗；就 VEGF-A 而言，諸如，貝伐單

抗；對於 CD-22 而言，諸如，依帕珠單抗或維妥珠單抗。

於本發明之其他體系中，用於本發明之蛋白質-藥物-聚合物共軛體或蛋白質-聚合物共軛體包含：二或多個蛋白質基辨識分子的組合，諸如，例如，導向腫瘤細胞上之 EGF 受體 (EGFR) 以及 T 細胞上的 CD3 及 CD28 之雙特異性抗體；衍生自 Fab、Fab2、scFv 或駱駝抗體重鏈片段之抗體類或抗體與肽或肽模擬物的組合；衍生自 Fab、Fab2、scFv 或駱駝抗體重鏈片段之抗體類或抗體與蛋白質的組合；二種雙特異性抗體 (諸如，CD3 x CD19) 加上 CD28 x CD22 雙特異性抗體的組合。

下文的表 C 提供於此所記述之 PBRM 的更多實例，彼等適用於共軛而形成本發明之聚合物-藥物-蛋白質共軛體或聚合物-PBRM 支架。





參考編號#	PBRM
實施例 14	
實施例 16	

### 連結子 (L<sup>D</sup> 及 L<sup>P</sup>)

如前文所述者，藥物或 PBRM 係經由連結子 L<sup>D</sup> 或 L<sup>P</sup> 連接至聚合物載體。於某些體系中，該連結子在細胞內的條件下係生物可裂解 / 生物可降解的，因此，在細胞內的環境下，連結子的裂解會使藥物或 PBRM 自聚合物單元釋出。

連結子係能夠透過化學鍵將藥物或 PBRM 連接至聚合物主幹而使得藥物或 PBRM 與聚合物相互化學偶合（例如，共價結合）之任何化學部分體。於某些體系中，該連結

子包含生物可降解的連結子部分體（例如，生物可降解的鍵，諸如，酯或醯胺鍵）。

於其他體系中，連結子  $L^D$  或  $L^P$  在溫和條件下（亦即，在細胞內藥物之活性不會受到影響的條件下），係生物可降解的。適合之生物可降解連結子部分體的例子包括：二硫化物連結子、酸性不穩定的連結子、光不穩定的連結子、肽酶不穩定的連結子、以及酯酶不穩定的連結子。

於某些體系中，連結子  $L^D$  或  $L^P$  在還原條件下係生物可降解的（例如，二硫化物連結子）。於此體系中，藥物或 PBRM 部分體係透過雙硫鍵連結至聚合物。連結子分子包含可與藥物反應之反應性化學基團。供與藥物或 PBRM 部分體反應之較佳的反應性化學基團係 N-琥珀醯亞胺基酯類及 N-磺酸基琥珀醯亞胺基酯類。此外，連結子分子還可包含反應性化學基團，宜為可與藥物反應形成雙硫鍵的二硫基吡啶基基團。於某些體系中，連結子分子包括，例如，3-（2-吡啶基二硫基）丙酸 N-琥珀醯亞胺基酯（SPDP）、4-（2-吡啶基二硫基）丁酸 N-琥珀醯亞胺基酯（SPDB）、4-（2-吡啶基二硫基）戊酸 N-琥珀醯亞胺基酯（SPP）、S-乙醯基硫基乙酸 N-琥珀醯亞胺基酯（SATA）以及 N-琥珀醯亞胺基-氧羰基- $\alpha$ -甲基- $\alpha$ -（2-吡啶基二硫基）甲苯或是 4-（1-（吡啶-2-基二磺醯基）以基）苯甲酸 2,5-二酮基吡咯啶-1-基酯（SMPT）。

於其他體系中，生物可裂解的連結子  $L^D$  或  $L^P$  係對於 pH 敏感的，亦即，在某些 pH 值下對於水解敏感。一般而

言，pH 敏感的連結子在酸性條件下可水解。例如，可使用在溶小體或核內體內可水解之酸性不穩定連結子（例如，腺、半卡腺、硫半卡腺、順式烏頭醯胺（*cis-aconitic amide*）、原酸酯類、縮醛、縮酮等等）。如是連結子在中性 pH 條件下（諸如，在血液的條件下）係相對較穩定的，但是在 pH 5.5 或 5.0 以下（溶小體的大約 pH）係不穩定的。在某些體系中，可水解的連結子係硫醚連結子（諸如，經由醯基腺鍵附接至治療劑的硫醚）。

於其他體系中，連結子  $L^D$  或  $L^P$  係光不穩定且可用於身體表面以及許多可接觸到光的體腔。此外  $L^D$  或  $L^P$  可被穿透組織的紅外光生物裂解。因此， $L^D$  或  $L^P$  可用於身體表面上及組織內兩者的應用。

在某些體系中，連結子  $L^D$  或  $L^P$  可藉由出現於細胞內環境（例如，溶小體或核內體或胞膜窖（*caveolae*））的裂解劑被生物裂解。該連結子可為，例如，肽基連結子，其可被細胞內肽酶或蛋白酶酵素（包括，但不侷限於：溶小體或核內體的蛋白酶）裂解。

於某些體系中，連結子  $L^D$  或  $L^P$  可被酯酶裂解。僅有某些酯類可被出現於細胞內或外的酯酶所裂解。酯類係藉由羧酸與醇的縮合所形成的。單酯類係以單醇類（諸如，脂族醇類）以及小的環狀及小的芳族醇類所形成的。

於又另外的體系中，連結子  $L^D$  或  $L^P$  並非生物可裂解的且藥物係藉由抗體的降解而釋出的。參見，例如，美國專利案號 7,498,298，其以其整體併入本文作為參考且供

所有用途之用。

一般而言，連結子  $L^D$  或  $L^P$  實質上對於細胞外的環境係不敏感的。在連結子的情況下，本文所用到的「實質上對於細胞外的環境不敏感」係指當聚合物藥物共軛體出現於細胞外環境（例如，血漿中）下 24 小時，聚合物藥物共軛體試樣中有不超過約 20% 的連結子被裂解，通常係不超過約 15%，更典型的是不超過約 10%，且甚至更典型的是不超過約 5%、不超過約 3%、或是不超過約 1%。連結子實質上對於細胞外的環境不敏感與否可藉由，例如，下列方法測得：用血漿培養聚合物藥物共軛體預定的時間段（例如，2、4、8、16、或 24 小時），然後對於存在於血漿內的自由藥物之量進行定量。

於體系中，連結子  $L^D$  具有結構式：

$-R^{L1}-C(=O)-X^D-M^{D1}-Y^D-M^{D2}-Z^D-M^{D3}-Q^D-M^{D4}-$ ，其中  $R^{L1}$  係連接至聚合物載體的氧原子上且  $M^{D4}$  係連接至待遞送的藥物分子上。

於體系中，連結子  $L^P$  具有結構式：

$-R^{L2}-C(=O)-X^P-M^{P1}-Y^P-M^{P2}-Z^P-M^{P3}-Q^P-M^{P4}-$ ，其中  $R^{L2}$  係連接至聚合物載體的氧原子上且  $M^{P4}$  係連接至 PBRM 上。

例如， $R^{L1}$  及  $R^{L2}$  各自獨立為不存在的、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜烷基、雜烯基、雜炔基、雜環烷基、芳基、或雜芳基。

例如， $R^{L1}$  及  $R^{L2}$  各自獨立為不存在的、烷基、環烷基、雜烷基、或雜環烷基。

例如， $R^{L1}$  係不存在的。

例如， $R^{L2}$  係不存在的。

例如， $X^D$  及  $X^P$  各自獨立示  $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^1)-$ 、或是不存在，其中， $R^1$  示氫，脂族、雜脂族、碳環、或雜環烷基部分體， $-C(=O)R^{1B}$ 、 $-C(=O)OR^{1B}$ 、 $-SO_2R^{1B}$  或是  $-N(R^1)-$  示雜環烷基部分體，其中， $R^{1B}$  示氫，脂族、雜脂族、碳環、或雜環烷基部分體。

例如，各  $Y^D$ 、 $Y^P$ 、 $Z^D$ 、 $Z^P$ 、 $Q^D$ 、及  $Q^P$  獨立為不存在或示生物可降解的連結子部分體，選自： $-S-S-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)NR^2-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-NR^2C(=O)-$ 、 $-OC(=O)O-$ 、 $-OC(=O)NR^2-$ 、 $-NR^2C(=O)O-$ 、 $-NR^2C(=O)NR^3$ 、 $-C(OR^2)O-$ 、 $-C(OR^2)S-$ 、 $-C(OR^2)NR^3-$ 、 $-C(SR^2)O-$ 、 $C(SR^2)S-$ 、 $-C(SR^2)NR^3-$ 、 $-C(NR^2R^3)O-$ 、 $-C(NR^2R^3)S-$ 、 $-C(NR^2R^3)NR^4-$ 、 $-C(=O)S-$ 、 $-SC(=O)-$ 、 $-SC(=O)S-$ 、 $-OC(=O)S-$ 、 $-SC(=O)O-$ 、 $-C(=S)S-$ 、 $-SC(=S)-$ 、 $-OC(=S)-$ 、 $-C(=S)O-$ 、 $-SC(=S)O-$ 、 $-OC(=S)S-$ 、 $-OC(=S)O-$ 、 $-SC(=S)S-$ 、 $-C(=NR^2)O-$ 、 $-C(=NR^2)S-$ 、 $-C(=NR^2)NR^3-$ 、 $-OC(=NR^2)-$ 、 $-SC(=NR^2)-$ 、 $-NR^3C(=NR^2)-$ 、 $-NR^2SO_2-$ 、 $-NR^2NR^3-$ 、 $-C(=O)NR^2NR^3-$ 、 $-NR^2NR^3C(=O)-$ 、 $-OC(=O)NR^2NR^3-$ 、 $-NR^2NR^3C(=O)O-$ 、 $-C(=S)NR^2NR^3-$ 、 $-NR^2NR^3C(=S)-$ 、 $-C(=NR^4)NR^2NR^3-$ 、 $-NR^2NR^3C(=NR^4)-$ 、 $-O(N=CR^3)-$ 、 $-(CR^3=N)O-$ 、 $-C(=O)NR^2-(N=CR^3)-$ 、 $-(CR^3=N)-NR^2C(=O)-$ 、 $-SO_3-$ 、 $-NR^2SO_2NR^3-$ 、 $-SO_2NR^2-$ 、以及聚醯胺，其中，在每次出

現時， $R^2$ 、 $R^3$  及  $R^4$  各自獨立示氫或脂族、雜脂族、碳環、或雜環的部分體，或是在每次出現時， $-NR^2-$  或  $-NR^2NR^3-$  各自示雜環烷基部分體。

例如， $M^{D1}$ 、 $M^{D2}$ 、 $M^{D3}$ 、 $M^{D4}$ 、 $M^{P1}$ 、 $M^{P2}$ 、 $M^{P3}$ 、及  $M^{P4}$  各自獨立為不存在或示非生物可降解的連結子部分體，選自：烷基、烯基、炔基、環烷基、雜烷基、雜烯基、雜炔基、雜環烷基、芳基、雜芳基、以及彼等之組合，且  $M^{D1}$ 、 $M^{D2}$ 、 $M^{D3}$ 、 $M^{P1}$ 、 $M^{P2}$ 、及  $M^{P3}$  各自任意含有一或多個  $-(C=O)-$ ，但不含有任何前述之生物可降解的連結子部分體。

例如， $M^{D1}$ 、 $M^{D2}$ 、 $M^{D3}$ 、 $M^{D4}$ 、 $M^{P1}$ 、 $M^{P2}$ 、 $M^{P3}$ 、及  $M^{P4}$  各自獨立示  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷基- $C(O)-C_{0-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷基-NH- $C_{0-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷基-O- $C_{0-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷基-S- $C_{0-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷基- $C(O)-C_{1-6}$  烷基-NH、 $C_{1-6}$  烷基- $C(O)-C_{1-6}-O$ 、 $C_{1-6}$  烷基- $C(O)-C_{1-6}$  烷基-S、 $C_{3-10}$  環烷基- $C(O)-C_{0-6}$  烷基、3-19 員雜環烷基- $C(O)-C_{0-6}$  烷基、芳基- $C(O)-C_{0-6}$  烷基、 $(CH_2CH_2O)_{1-12}$  等等。

例如，就各  $L^D$  而言，當  $X^D$  不存在時， $M^{D1}$  並非不存在的。

例如，就各  $L^P$  而言，當  $X^P$  不存在時， $M^{P1}$  並非不存在的。

例如，就各  $L^D$  而言， $X^D$ 、 $Y^D$ 、 $Z^D$  及  $Q^D$  中至少有一者並非不存在。

例如，就各  $L^P$  而言， $X^P$ 、 $Y^P$ 、 $Z^P$  及  $Q^P$  中至少有一

者並非不存在。

例如， $M^{D1}$  及  $M^{P1}$  各自獨立示  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  雜烷基。

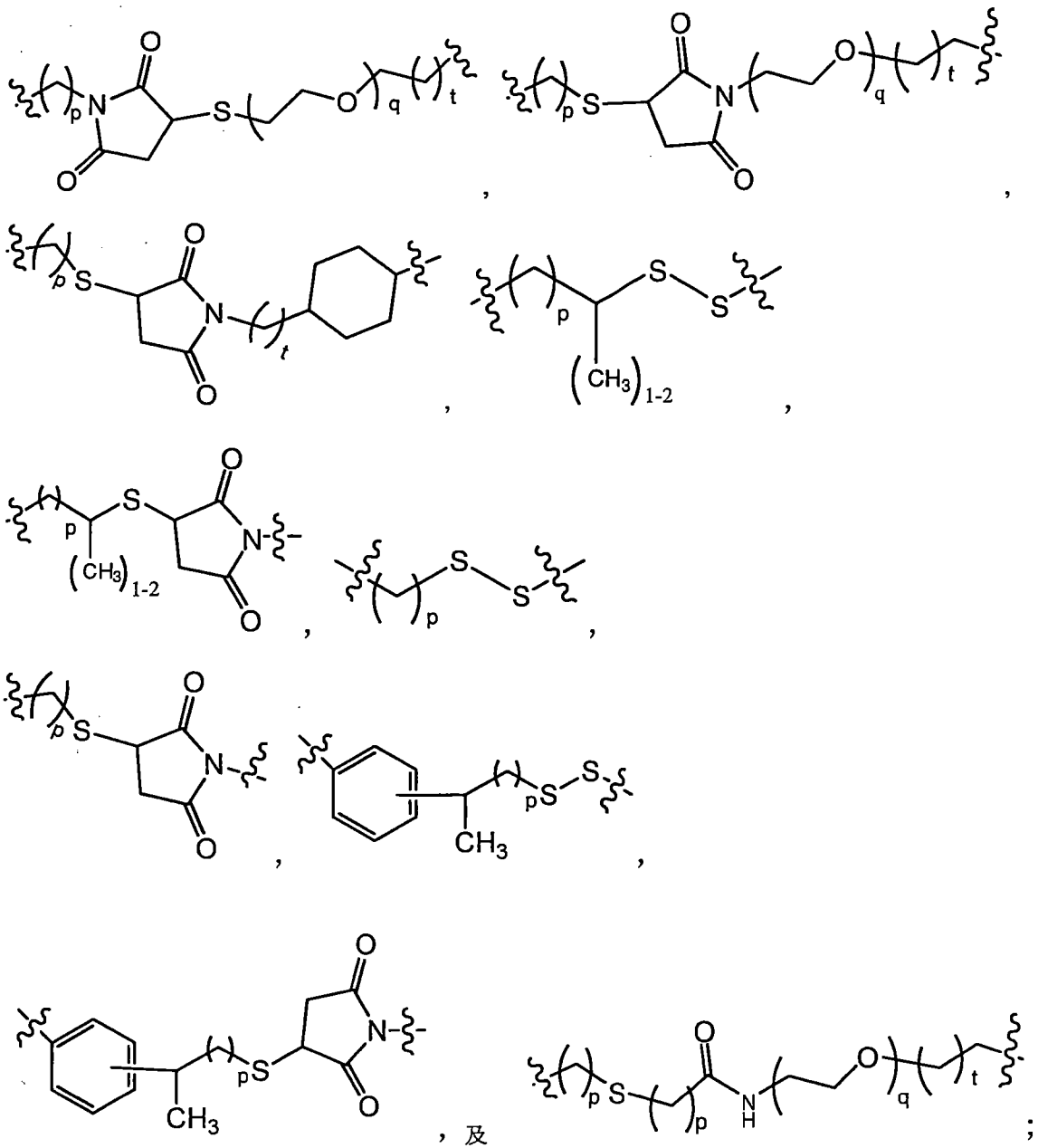
例如， $M^{D2}$ 、 $M^{D3}$ 、 $M^{D4}$ 、 $M^{P2}$ 、 $M^{P3}$ 、及  $M^{P4}$  各自獨立係不存在、 $C_{1-6}$  烷基、環烷基、雜烷基、雜環烷基、或彼等之組合。

例如，就各  $L^D$  而言， $M^{D2}$ 、 $M^{D3}$ 、及  $M^{D4}$  中至多有二者係不存在的。

例如，就各  $L^P$  而言， $M^{P2}$ 、 $M^{P3}$ 、及  $M^{P4}$  中至多有二者係不存在的。

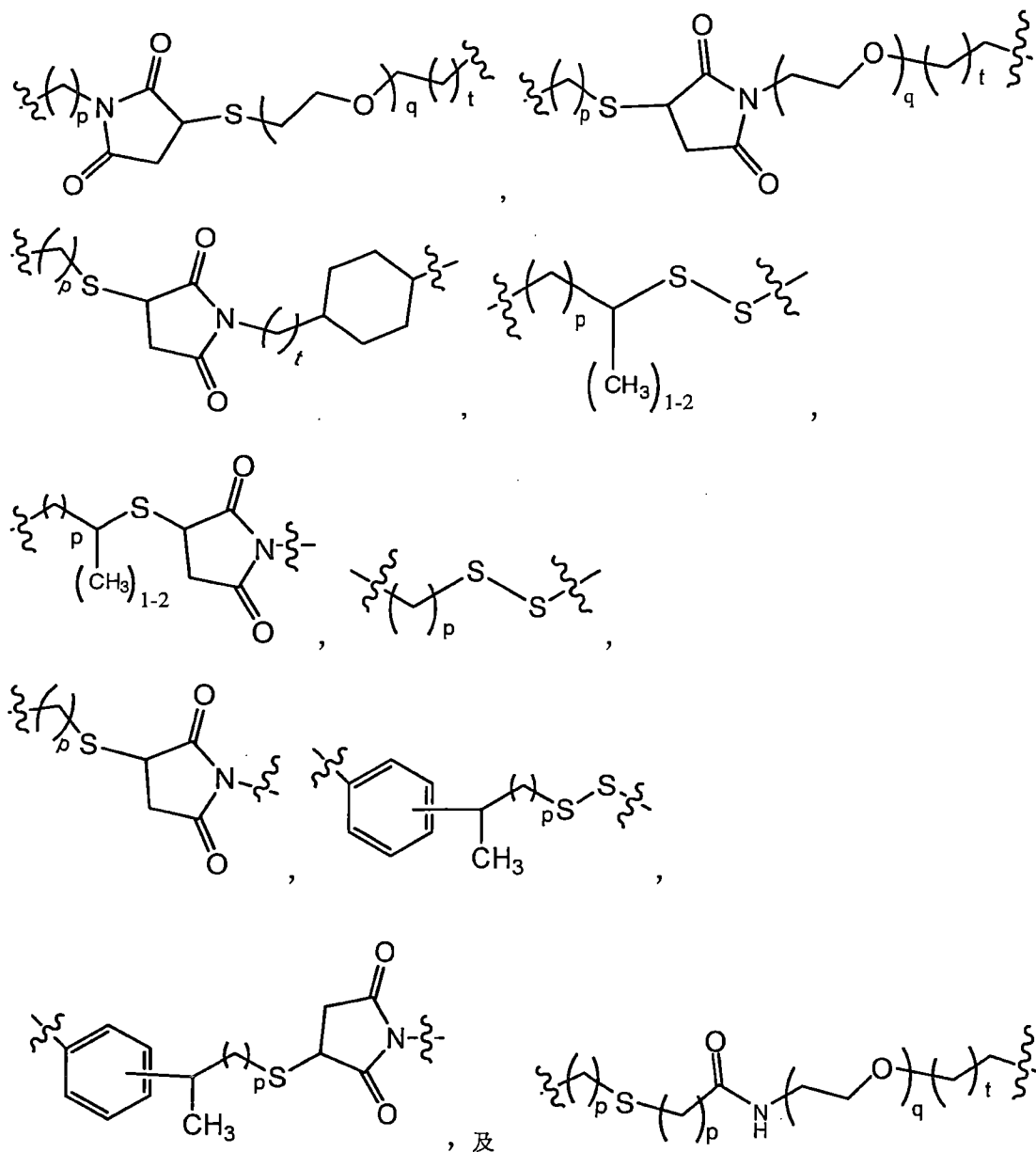
例如，就各  $L^D$  而言， $M^{D2}$  及  $M^{D3}$  中有一者具有下列結構式之一：





其中， $q$  示 0 至 12 的整數且  $p$  及  $t$  各自獨立示 0 至 3 的整數，且  $M^{D2}$  或  $M^{D3}$  之另一者係不存在或為與前述者相異的部分體，諸如， $C_{1-6}$  烷基。

例如，就各  $L^P$  而言， $M^{P2}$  及  $M^{P3}$  中有一者具有下列結構式之一：



其中， $q$  示 0 至 12 的整數且  $p$  及  $t$  各自獨立示 0 至 3 的整數，且  $M^{P2}$  或  $M^{P3}$  之另一者係不存在或為與前述者相異的部分體，諸如， $C_{1-6}$  烷基。

例如， $p$  示 2。

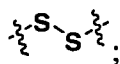
例如， $q$  示 0 或 12。

例如， $t$  示 0 或 1。

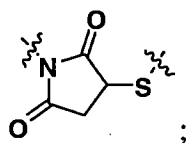
例如， $-M^{D2}-Z^D-$ 、 $-Z^D-M^{D3}-$ 、 $-Z^D-M^{D2}-$ 、或  $-M^{D3}-Z^D-$ 。

各自獨立具有下列結構式之一：

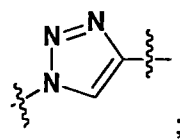
(1)



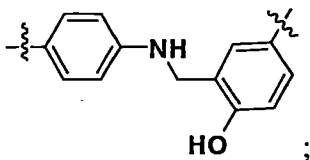
(2)



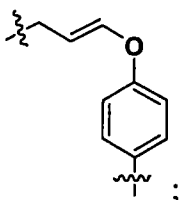
(3)



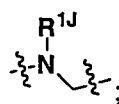
(4)



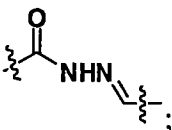
(5)



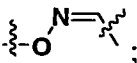
(6)



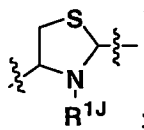
(7)



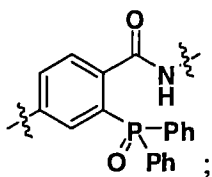
(8)



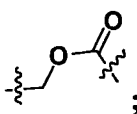
(9)



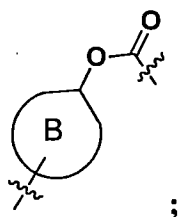
(10)



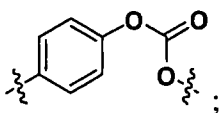
(11)



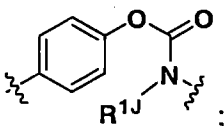
(12)



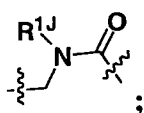
(13)



(14)



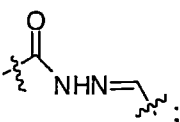
(15)



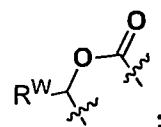
(16)



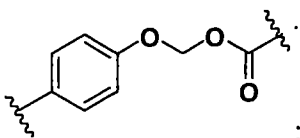
(17)



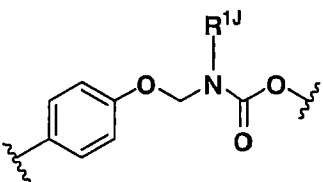
(18)



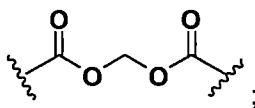
(19)



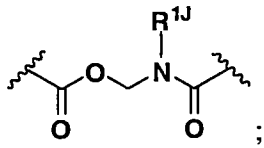
(20)



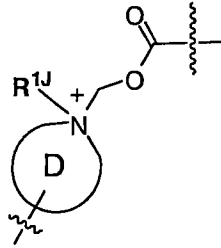
(21)



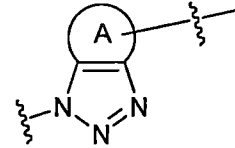
(22)



(23)



(24)

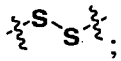


；及

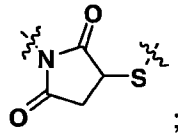
其中，環 A 或 B 獨立示環烷基或雜環烷基； $R^W$  示脂族、雜脂族、碳環、或雜環烷基部分體； $R^{1J}$  示氫、脂族、雜脂族、碳環、或雜環烷基部分體；且環 D 示雜環烷基。

例如， $-M^{P2}-Z^P$ 、 $-Z^P-M^P-$ 、 $-Z^P-M^{P2}-$ 、或  $-M^{P3}-Z^P-$  各自獨立具有下列結構式之一：

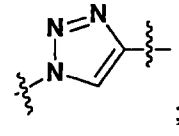
(1)



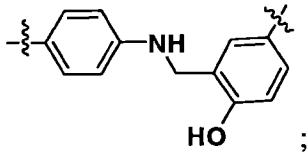
(2)



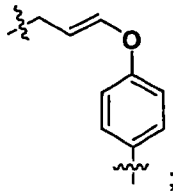
(3)



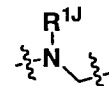
(4)



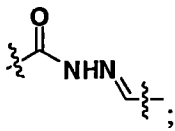
(5)



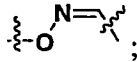
(6)



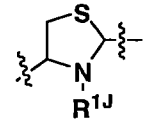
(7)



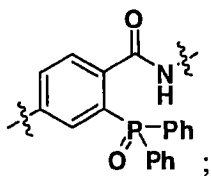
(8)



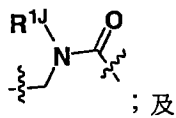
(9)



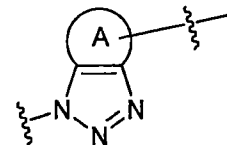
(10)



(11)



(12)

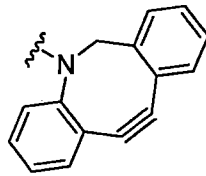


；及

其中，環 A 示環烷基或雜環烷基且  $R^{1J}$  示氫，脂族、雜脂族

、碳環、或雜環烷基部分體。

例如，環 A 示 5-19 員雜環，例如，



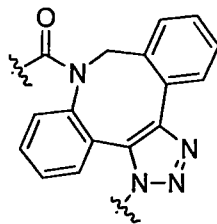
例如，環 A 示 C<sub>3-8</sub> 環烷基。

例如，環 D 示哌嗪基或哌啶基。

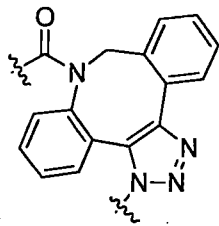
例如，R<sup>W</sup> 示 C<sub>1-6</sub> 烷基。

例如，R<sup>1J</sup> 示氫或 C<sub>1-6</sub> 烷基。

例如，Z<sup>D</sup> 示



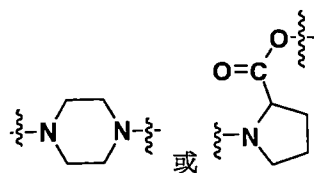
例如，Z<sup>P</sup> 示



例如，X<sup>D</sup> 係不存在、O 或 NH。

例如，X<sup>P</sup> 係不存在、O 或 NH。

例如，X<sup>D</sup> 及 X<sup>P</sup> 各自獨立示

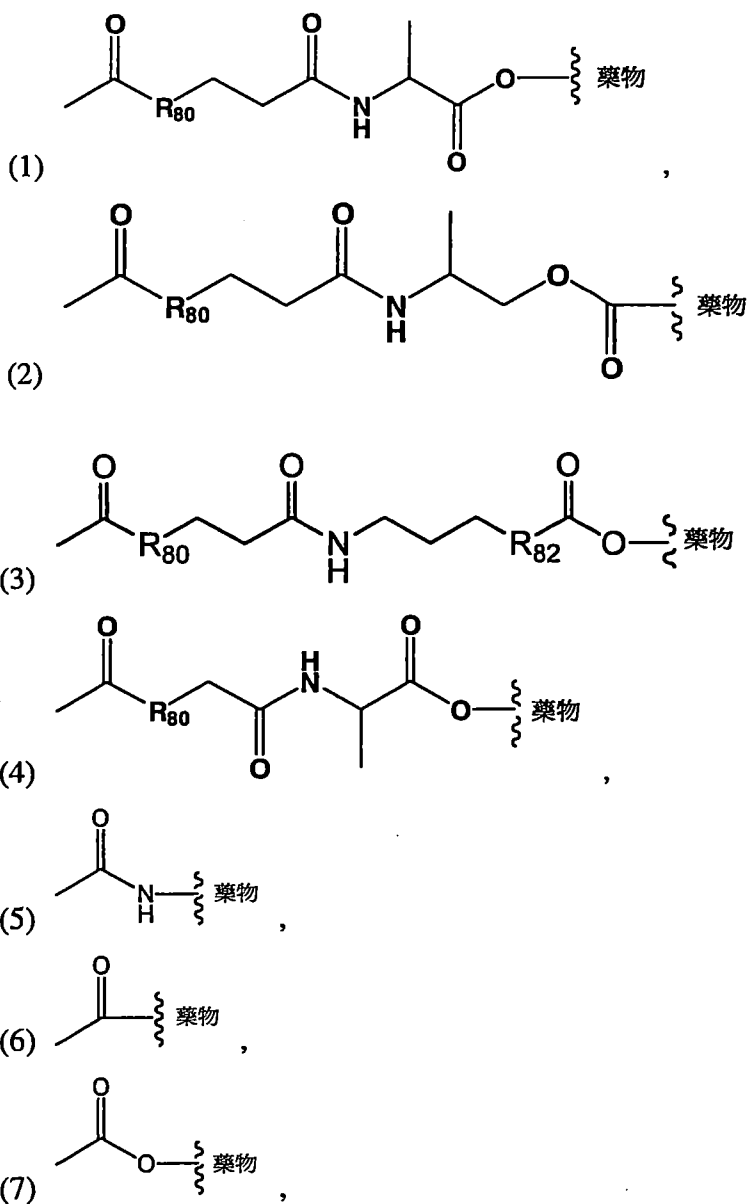


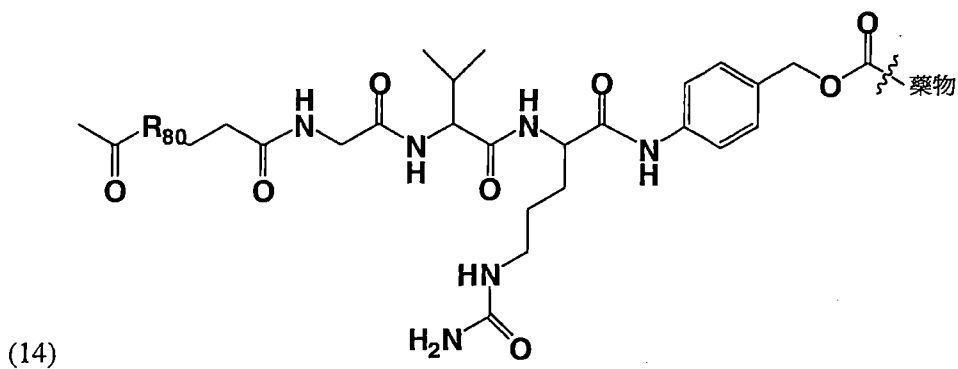
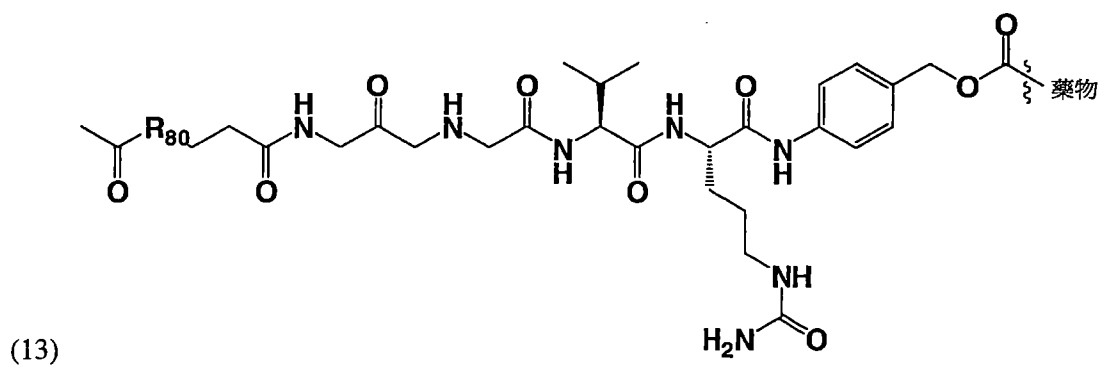
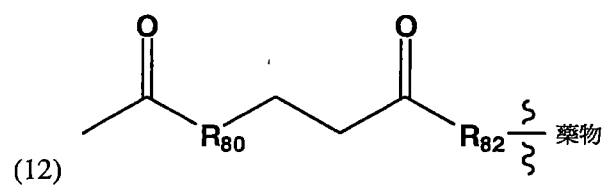
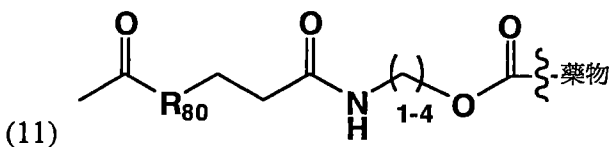
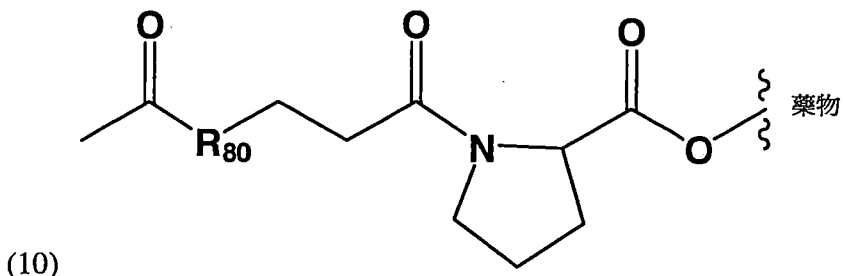
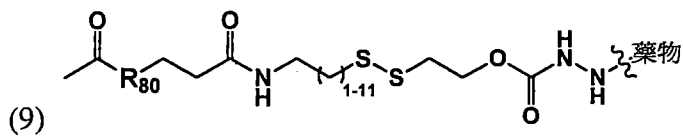
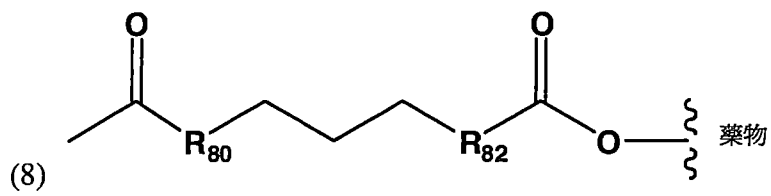
例如，Y<sup>D</sup> 及 Y<sup>P</sup> 各自獨立示 -S-S-、-OCO-、-COO-、

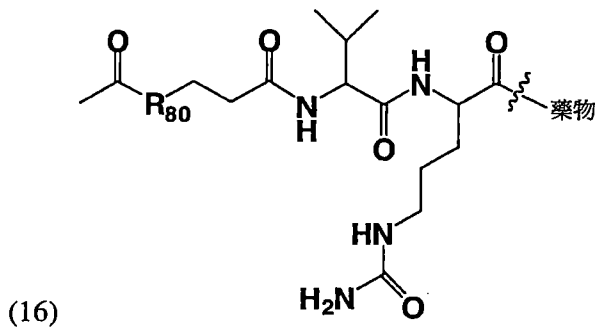
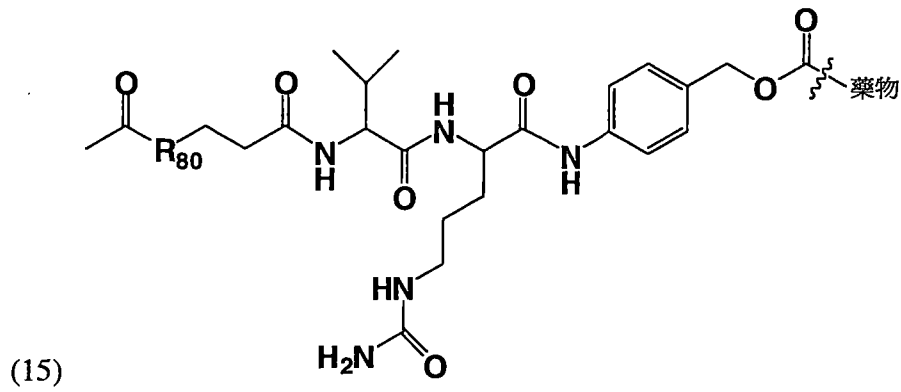
-CONH-、或 -NHCO-。

例如， $Q^D$  及  $Q^P$  各自獨立示不存在、-S-S-、-OCO-、-COO-、-CONH-、-NHCO-、-OCONHNH-、或 -NHNHCOO-。

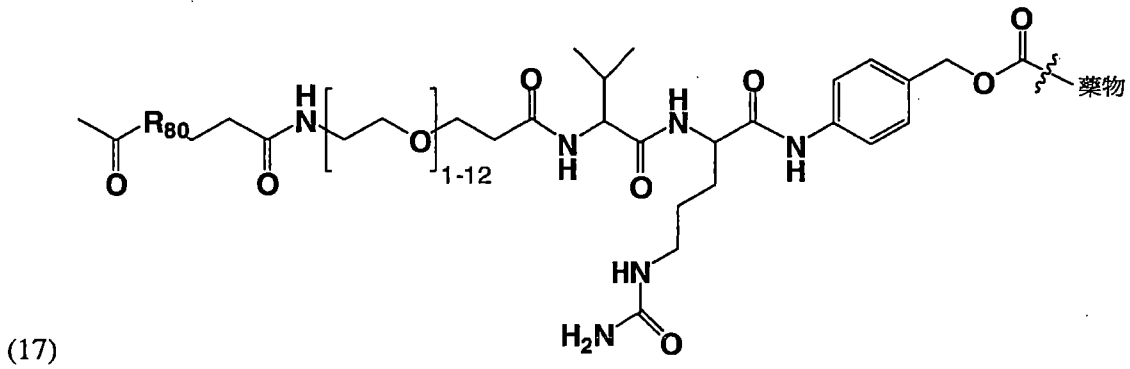
例如， $-L^D-D$  可具有下列結構式之一，其中波線表示 D (亦即，藥物) 係直接或經由另一個部分體連接至官能連結子：







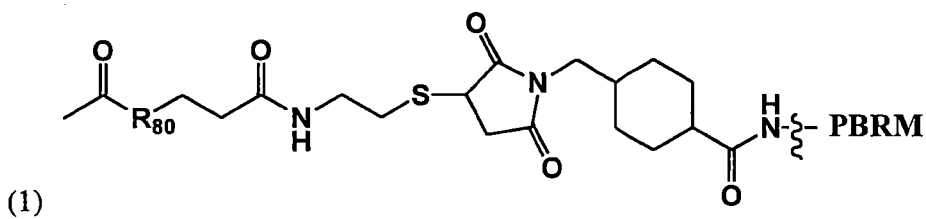
及



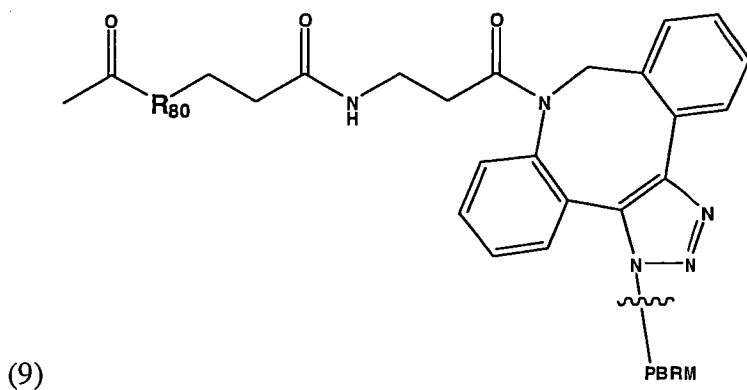
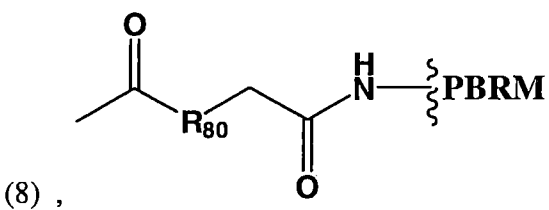
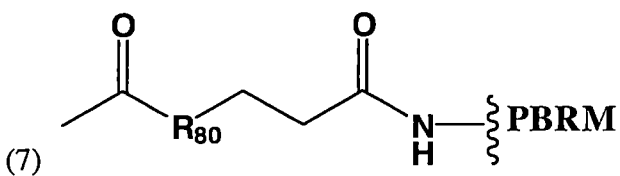
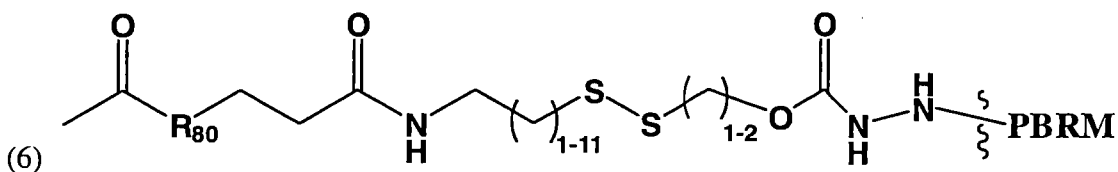
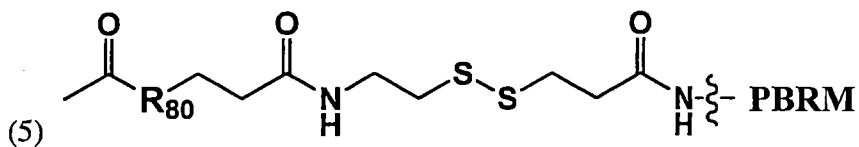
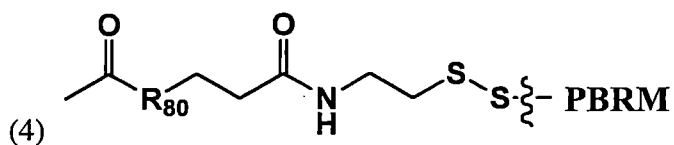
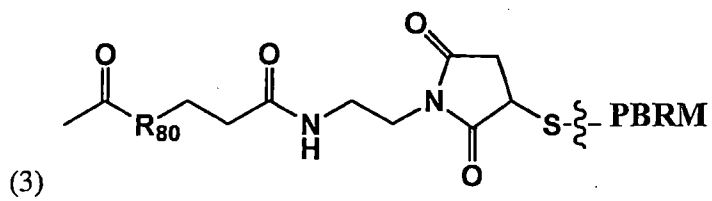
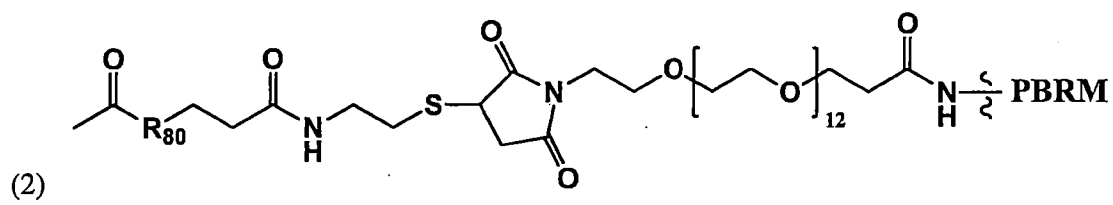
其中，R<sub>80</sub> 示 CH<sub>2</sub>、-NH、或氧，且

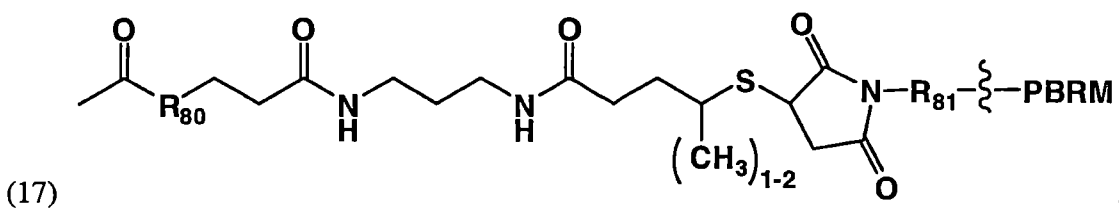
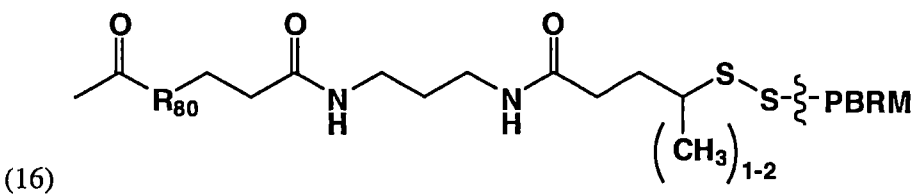
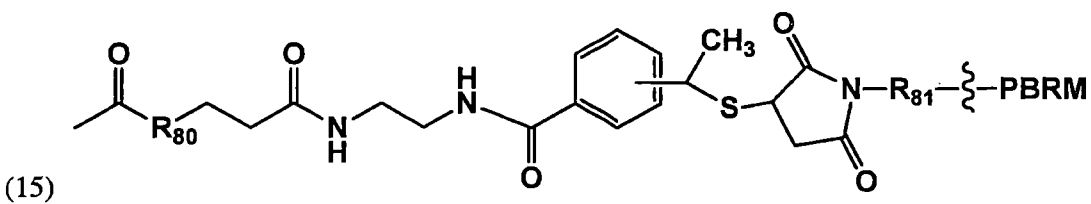
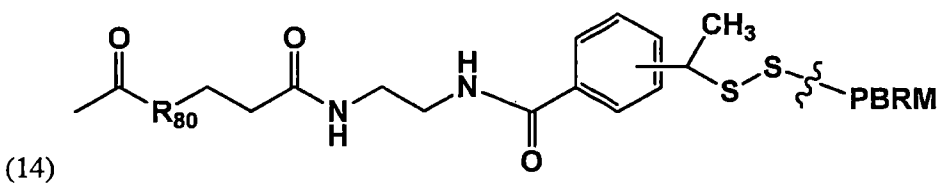
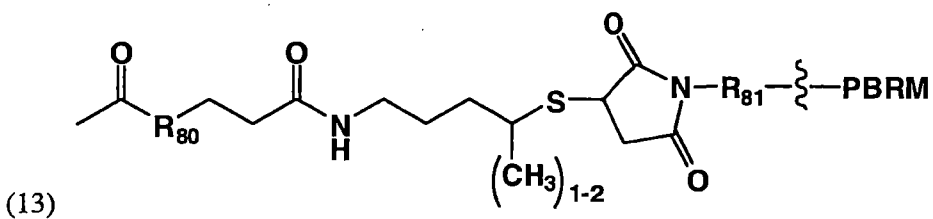
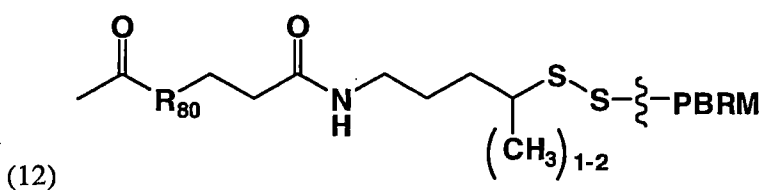
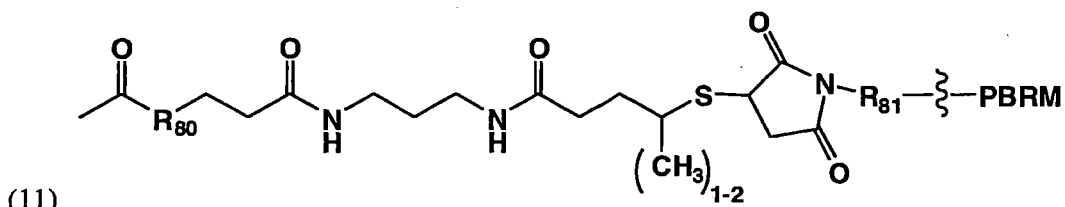
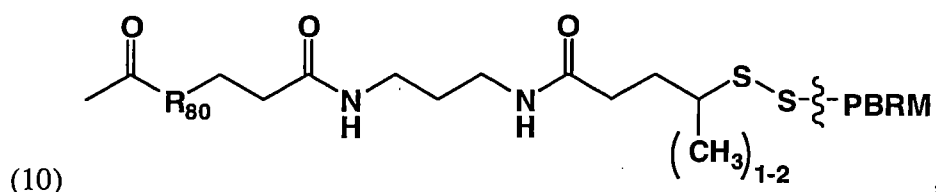
R<sub>82</sub> 示 -NH 或氧。

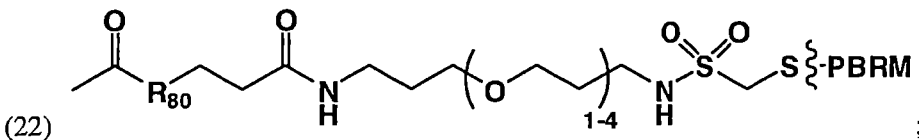
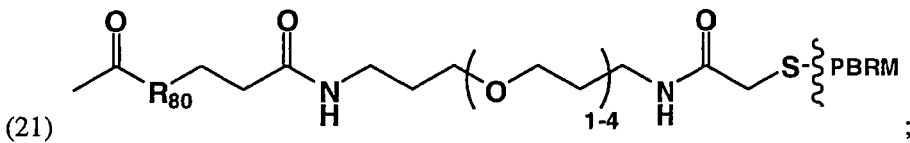
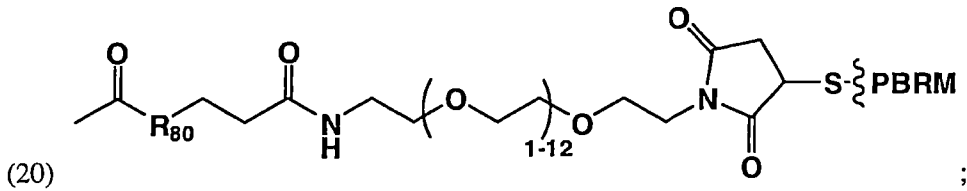
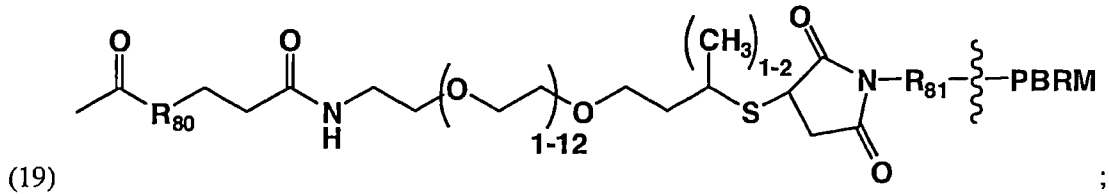
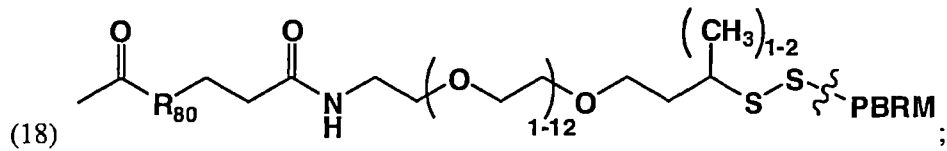
例如，聚合物載體 -L<sup>P</sup>-PBRM 可具有下列結構式之一：







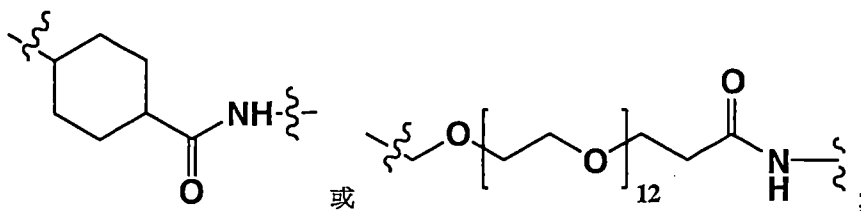




其中：

$R_{80}$  示  $CH_2$ 、 $NH$  或 氧；

$R_{81}$  示



當在本發明中宜使用生物可裂解之連結子時，亦可採用非生物可裂解的連結子來產生前述共軛體。非生物可裂解之連結子可為能夠將藥物或 PBRM 以穩定、共價的方式連結至聚合物的任何化學部分體。因此，非生物可裂解連結子在藥物或聚合物依然保持活性的情況下，實質上耐受酸誘發的裂解、光誘發的裂解、肽酶誘發的裂解、酯酶誘

發的裂解，以及雙硫鍵裂解。

於另外的體系中，直到蛋白質-聚合物-藥物共軛體與對於蛋白質-聚合物-藥物共軛體之 PBRM 有特異性之細胞表面受體進入細胞之後，才會有實質量之藥物部分體由共軛體裂解出來，且該藥物部分體係當蛋白質-聚合物-藥物共軛體不進入細胞時，由蛋白質-聚合物-藥物共軛體裂解出來。

於另外的體系中，與藥物化合物或包含蛋白質-聚合物-藥物共軛體之藥物部分體相較之下，或是與不具有該藥物部分體之化合物的類似物相較之下，於患者體內，蛋白質-聚合物-藥物共軛體之生體可用率或蛋白質-聚合物-藥物共軛體之細胞內代謝物獲得改善。

於另一體系中，藥物部分體係於患者體內，由蛋白質-聚合物-藥物共軛體、或蛋白質-聚合物-藥物共軛體之細胞內代謝物，於細胞內裂解出來。

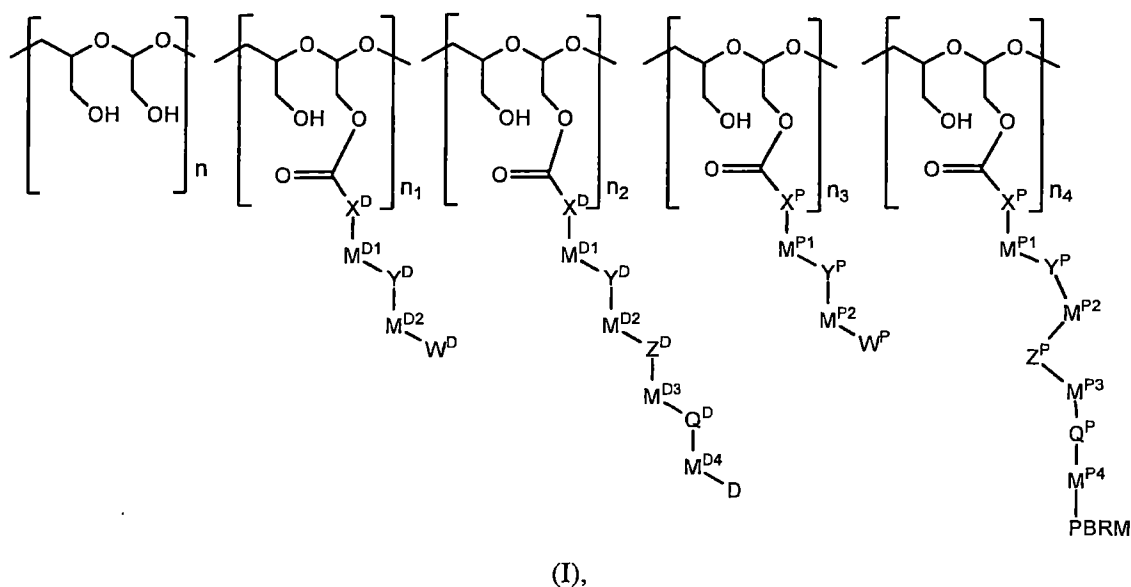
### 共軛體或聚合物支架

本發明之共軛體包含出現一或多次的 D，而 D 係治療劑，例如，藥物，其中，出現一或多次的 D 可為相同或互異的。

於某些其他體系中，一或多個 PBRM 附接於聚合物載體上，其中該一或多個 PBRM 可為相同或互異的。於某些其他體系中，含有一或多個 D 的一或多個聚合物載體係連接於 PBRM（例如，抗體）上。

如前文已一般性地討論過的，於某些體系中，各聚合物載體獨立具有約 0.1 至約 25% 包含 D 的單體、更佳為約 0.5 至約 20%，更佳為約 1 至約 15%，且甚至更佳為約 2 至約 10%。

於某些體系中，本發明之共軛體系具有式 (I)：



其中：

$n$ 、 $n_1$ 、 $n_2$ 、 $n_3$ 、及  $n_4$  各為對應聚合物單元的莫耳分率，在 0 至 1 的範圍內； $n+n_1+n_2+n_3+n_4=1$ ；先決條件為： $n$ 、 $n_2$ 、及  $n_4$  中無任一者為 0。

例如， $n_2$  與  $n_4$  間的比例係大於 1:1 且  $\leq 200:1$ 。

例如， $n_2$  與  $n_4$  間的比例係於 10:1 至 50:1 之間。

例如， $n_2$  與  $n_4$  間的比例係於 30:1 至 50:1 之間。

例如， $n_2$  與  $n_4$  間的比例係約 50:1、25:1、10:1、5:1 或 2:1。

於某些體系中，共軛體系於數個步驟中形成的。此等步驟包括：(1) 對聚合物進行改性，使其含有能夠與藥

物或其衍生物之官能基反應的官能基；（2）令該經改性的聚合物與藥物或其衍生物反應，使得該藥物連結至聚合物；（3）對聚合物-藥物共軛體進行改性，使該聚合物含有能夠與 PBRM 或其衍生物之官能基反應的官能基；以及（4）令該經改性的聚合物-藥物共軛體與 PBRM 或其衍生物反應，而形成本發明之共軛體。步驟（3）可省略，若是步驟（1）所生成的經改性聚合物含有能夠與 PBRM 或其衍生物之官能基反應的官能基。

於另外的體系中，共軛體係於數過步驟中形成：（1）對聚合物進行改性，而使其含有可與第一個藥物或其衍生物之官能基反應的官能基；（2）令該經改性的聚合物與第一個藥物或其衍生物反應，使得第一個藥物連結至聚合物上；（3）對聚合物-藥物共軛體進行改性，使其含有可與第二個藥物或其衍生物之官能基反應的官能基；（4）令該經改性的聚合物-藥物共軛體與第二個藥物或其衍生物反應，使得第二個藥物連結至聚合物-藥物共軛體上；（5）對含有二個不同藥物之聚合物-藥物共軛體進行改性，使該聚合物含有可與 PBRM 或其衍生物之官能基反應的官能基；以及（6）令步驟（5）之經改性的聚合物-藥物共軛體與 PBRM 或其衍生物反應，而形成本發明之共軛體。步驟（5）及（6）可重複，如果是要共軛二個不同的 PBRM 或其衍生物，以形成包含二個不同藥物及二個不同 PBRMs 之聚合物-藥物共軛體。

於又另一體系中，共軛體可於數個步驟中形成。此等

步驟包括：（1）對聚合物進行改性，使其含有可與藥物或其衍生物之官能基反應的官能基；（2）對該聚合物進行進一步的改性，使其亦含有可與 PBRM 或其衍生物之官能基反應的官能基；（3）令該經改性的聚合物與藥物或其衍生物反應，使該藥物連結至聚合物上；以及（4）令該經改性的聚合物-藥物共軛體與 PBRM 或其衍生物反應，而形成本發明之共軛體。步驟（1）及（2）的順序或是步驟（3）與（4）的順序可顛倒。此外，步驟（1）或（2）可省略，如果該經改性的聚合物含有同時可與藥物或其衍生物之官能基以及 PBRM 或其衍生物之官能基反應的官能基。

於另外的體系中，共軛體可於數個步驟中形成：（1）對聚合物進行改性，使其含有可與第一個藥物或其衍生物之官能基反應的官能基；（2）進一步對聚合物進行改性，使其含有可與 PBRM 或其衍生物之官能基反應的官能基；（3）令該經改性的聚合物與第一個藥物或其衍生物反應，使該第一個藥物連結至聚合物上；（4）對該聚合物-藥物共軛體進行改性，使其含有可與第二個藥物或其衍生物之官能基反應的不同官能基；（5）令該經改性的聚合物-藥物共軛體與第二個藥物或其衍生物反應，使第二個藥物連結至聚合物-藥物共軛體上；（6）令該含有二個不同藥物之經改性的聚合物-藥物共軛體與 PBRM 或其衍生物反應，而形成本發明之共軛體。可重複步驟（6），如果是要共軛二個不同的 PBRM 或其衍生物，以形成包

含二個不同藥物及二個不同 PBRMs 的聚合物-藥物共軛體。步驟（4）可在步驟（1）之後進行，使得該經改性的聚合物含有可與二個不同藥物或彼等之衍生物反應的二個不同官能基。於此體系中，在經改性之聚合物與二個不同藥物（步驟（3）及步驟（5））與 PBRM（步驟（6））反應之前，含有可與二個不同藥物或彼等之衍生物反應之二個不同官能基的經改性聚合物可進行進一步的改性，使其含有可與 PBRM 或其衍生物之官能基反應的官能基。

本發明之生物可降解的共軛體可製備以符合所需求的生物可降解性及親水性的要求。例如，在生理狀況下，可達到生物可降解性及安定性之間平衡。例如，已知分子量超過一定閾值（通常為 40-100 kDa，取決於分子的物理形狀）之分子無法透過腎臟排泄，且僅能透過細胞的吸收且在細胞內區間（最顯著的是溶小體）降解，才能自身體清除。此觀察說明了官能上安定但生物可降解之物質可如何藉由調制彼等在一般生理條件（ $\text{pH}=7.5\pm 0.5$ ）及溶小體 pH（pH 接近 5）下的安定性，而加以設計。例如，已知酸類可催化縮醛及縮酮基團的水解，因此，一般而言，聚縮醛（酮）在酸性溶小體環境下較於，例如，血漿中，來得比較不安定。吾人可設計一試驗來比較在，例如， $\text{pH}=5$  及  $\text{pH} 7.5$  下、於  $37^\circ\text{C}$  含水介質中聚合物降解概況（profile），且因而測定出在正常生理環境下及被細胞吸收後在「消化」溶小體區間內之預期的聚合物安定性平衡。如是試驗中之聚合物完整性可藉由，例如，粒徑篩析高效



能液相層析法，加以測量。習於此藝之士可選擇其他適當的方法來研究本發明之降解共軛體的各種片段。

於許多情況下，較佳的是，在  $\text{pH}=7.5$  下，聚合物的有效粒徑在 1 至 7 天期間不會有可偵測得的改變，且至少在數星期內，仍保持在原始的 50% 以內。另一方面，在  $\text{pH}=5$  下，於 1 至 5 天期間，聚合物宜應有可偵測得的降解，且在二星期至數個月的時限內，完全轉換為低分子量的片段。雖然在某些情況下，較快的降解可能較佳，但是，一般而言，較理想的是，聚合物在細胞內降解的速率不超過聚合物片段被細胞代謝或排出的速率。因此，在某些體系中，本發明之共軛體預期為生物可降解的，尤其在被細胞吸收時，且就生物系統而言，係相對「惰性的」。載體降解的產物宜為未荷電的且不會顯著地變動環境的  $\text{pH}$ 。豐富的醇基團被認為可提供低的細胞受體（尤指吞噬細胞）對聚合物辨識的速率。本發明之聚合物主幹通常含有（如果有的話）抗原決定位（舉例而言，例如，對於某些多醣類或多肽類而言）且通常不包含能夠在活體內參與「鑰匙及鎖」類型相互作用的剛性結構，除非後者係理想的。因此，本發明之可溶性、交聯的且固態的共軛體預計具有低毒性及生物黏沾性，這使得彼等適用於多種生物醫藥上的應用。

於本發明之某些體系中，生物可降解、生物相容性共軛體可形成線性或支鏈的結構。例如本發明之生物可降解、生物相容性的聚縮醛（酮）共軛體可為掌性的（光學活

性的)。任意地，本發明之生物可降解、生物相容性的聚縮醛（酮）共軛體可為非消旋的。

於某些體系中，本發明之共軛體係水溶性的。於某些體系中，本發明之共軛體係非水溶性的。於某些體系中，本發明之共軛體係固體形式。於某些體系中，本發明之共軛體係膠體。於某些體系中，本發明之共軛體係呈粒狀。於某些體系中，本發明之共軛體係呈凝膠狀。

本發明之特色亦在於可用於與 PBRM 共軛形成本文所記述之聚合物-藥物-PBRM 的聚合物支架。該支架包含聚合物載體、一或多個連接至該聚合物載體的  $-L^D-D$ 、以及一或多個連接至聚合物載體的  $L^P$ ，其係適用於將 PBRM 連接至聚合物載體，其中：

在每次出現時，D 獨立示具有  $\leq 5$  kDa 之分子量的治療劑；

該聚合物載體係聚縮醛或聚縮酮；

$L^D$  示具有下列結構式的連結子：

$\text{---R}^{L1}\text{-C(=O)-L}^{D1}\text{-}\zeta\text{---}$ ，而  $R^{L1}$  係連接至該聚合物載體的氧原子且  $L^{D1}$  係連接至 D，而  $\zeta\text{---}$  係示 D 至  $L^{D1}$  的直接或間接的附接，且  $L^D$  含有生物可降解的鍵，因此當該鍵斷裂時，D 以活性的形式自該聚合物載體釋離出，提供其預定的治療效果；

$L^{D1}$  示含羰基的部分體；

$L^P$  係有別於  $L^D$  的連結子且具有下列結構式：

$\text{-R}^{L2}\text{-C(=O)-L}^{P1}$ ，而  $R^{L2}$  係連接至該聚合物載體的氧原子

且  $L^{P1}$  適於直接或間接連接至 PBRM；

$R^{L1}$  及  $R^{L2}$  各自獨立為不存在、烷基、雜烷基、環烷基、或雜環烷基，且

$L^{P1}$  示含有能夠與 PBRM 之官能基形成共價鍵之官能基的部分體。

例如， $L^P$  係具有下列結構式的連結子：

$\text{---}R^{L1}\text{-C(=O)-L}^{D1}\text{---}\xi\text{---}L^{P2}$ ，其中  $L^{P2}$  係含有能夠與 PBRM 之官能基形成共價鍵之官能基的部分體，且  $\xi$  示  $L^{P2}$  至  $L^{D1}$  之直接或間接的附接。

例如， $L^{P1}$  或  $L^{P2}$  的官能基係選自： $-\text{SR}^P$ 、 $-\text{S-S-LG}$ 、順丁烯二醯亞胺基、以及鹵基，其中，LG 係離去基且  $R^P$  示 H 或硫保護基。

例如， $L^{D1}$  包含  $-\text{X}-(\text{CH}_2)_v-\text{C(=O)-}$ ，而 X 係直接連接至  $R^{L1}\text{-C(=O)}$  的羰基，其中 X 示  $\text{CH}_2$ 、O、或 NH，且 v 示 1 至 6 的整數。

$L^{P1}$  或  $L^{P2}$  含有生物可降解的鍵。

例如， $R^{L1}$  及  $R^{L2}$  各係不存在的。

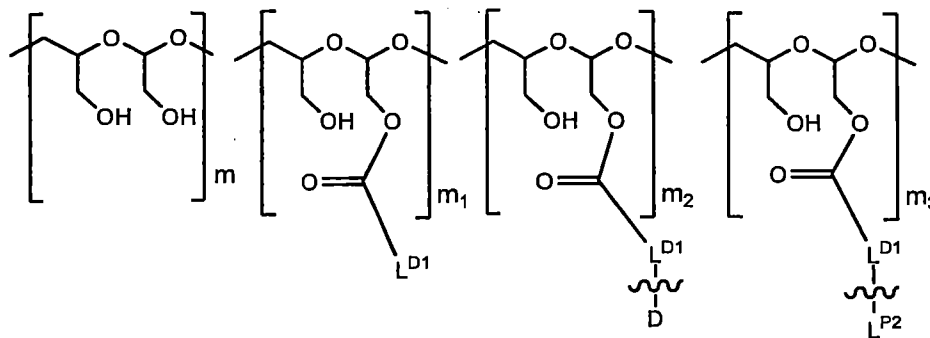
例如，本發明之支架的聚合物載體係聚縮醛，例如，PHF，其具有在約 2 kDa 至約 300 kDa 範圍內的分子量（亦即，未改性之 PHF 的 MW）。帶有特定 MW 範圍之聚合物載的選擇可取決於待共軛之 PBRM 的粒徑。

例如，為了與分子量為 40 kDa 或更大（例如，80 kDa 或更大）之 PBRM 共軛，本發明之支架的聚合物載體係聚縮醛，例如，PHF，其具有在約 2 kDa 至約 40 kDa 範

圍內（例如，約 6-20 kDa 或約 8-15 kDa）的分子量（亦即，未改性之 PHF 的 MW）。

例如，爲了與分子量爲 200 kDa 或更小（例如，80 kDa 或更小）之 PBRM 共軛，本發明之支架的聚合物載體係聚縮醛，例如，PHF，其具有在約 20 kDa 至約 300 kDa 範圍內（例如，約 40-150 kDa 或約 50-100 kDa）的分子量（亦即，未改性之 PHF 的 MW）。

例如，該支架聚有式（Ia）：



(Ia),

其中：

$m$  示 1 至約 2200 的整數，

$m_1$  示 1 至約 660 的整數，

$m_2$  示 1 至約 300 的整數，

$m_3$  示 1 至約 110 的整數，且

$m$ 、 $m_1$ 、 $m_2$  及  $m_3$  的總和係在約 15 至約 2200 的範圍內。

例如，當式（Ia）中的 PHF 具有在約 2 kDa 至約 40 kDa 範圍內的分子量（亦即， $m$ 、 $m_1$ 、 $m_2$  及  $m_3$  的總和在約 15 至約 300 的範圍內）時， $m_2$  示 1 至約 40 的整數，

$m_3$  示 1 至約 18 的整數，且 / 或  $m_1$  示 1 至約 140 的整數（例如， $m_1$  係約 1-90）。

例如，當式 (Ia) 中的 PHF 具有在約 6 kDa 至約 20 kDa 範圍內的分子量（亦即， $m$ 、 $m_1$ 、 $m_2$  及  $m_3$  的總和在約 45 至約 150 的範圍內）時， $m_2$  示 2 至約 20 的整數， $m_3$  示 1 至約 9 的整數，且 / 或  $m_1$  示 1 至約 75 的整數（例如， $m_1$  係約 4-45）。

例如，當式 (Ia) 中的 PHF 具有在約 8 kDa 至約 15 kDa 範圍內的分子量（亦即， $m$ 、 $m_1$ 、 $m_2$  及  $m_3$  的總和在約 60 至約 110 的範圍內）時， $m_2$  示 2 至約 15 的整數， $m_3$  示 1 至約 7 的整數，且 / 或  $m_1$  示 1 至約 55 的整數（例如， $m_1$  係約 4-30）。

例如，當式 (Ia) 中的 PHF 具有在約 20 kDa 至約 300 kDa 範圍內的分子量（亦即， $m$ 、 $m_1$ 、 $m_2$  及  $m_3$  的總和在約 150 至約 2200 的範圍內）時， $m_2$  示 3 至約 300 的整數， $m_3$  示 1 至約 110 的整數，且 / 或  $m_1$  示 1 至約 660 的整數（例如， $m_1$  係約 10-250）。

例如，當式 (Ia) 中的 PHF 具有在約 40 kDa 至約 150 kDa 範圍內的分子量（亦即， $m$ 、 $m_1$ 、 $m_2$  及  $m_3$  的總和在約 300 至約 1100 的範圍內）時， $m_2$  示 4 至約 150 的整數， $m_3$  示 1 至約 75 的整數，且 / 或  $m_1$  示 1 至約 330 的整數（例如， $m_1$  係約 15-100）。

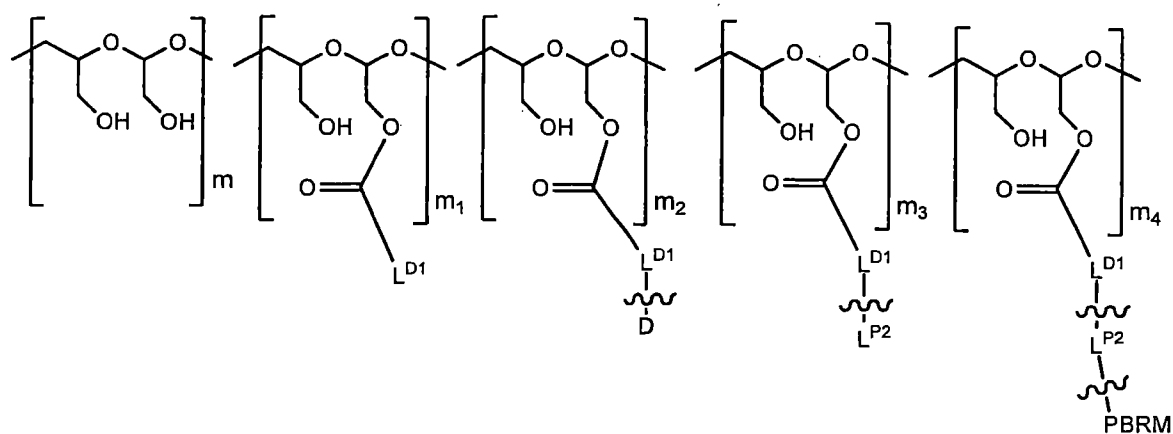
例如，當式 (Ia) 中的 PHF 具有在約 50 kDa 至約 100 kDa 範圍內的分子量（亦即， $m$ 、 $m_1$ 、 $m_2$  及  $m_3$  的總

和在約 370 至約 740 的範圍內) 時,  $m_2$  示 5 至約 100 的整數,  $m_3$  示 1 至約 40 的整數, 且 / 或  $m_1$  示 1 至約 220 的整數 (例如,  $m_1$  係約 15-80)。

例如, 該支架還包含經由  $L^P$  與聚合物載體連接的 PBRM。

例如, 有一或多個 PBRMs 連接至一個載藥的聚合物載體上。

例如, 該支架 (例如, PBRM-聚合物-藥物共軛體) 係如式 (Ib) 所示:



其中:

$L^{P2}$  及 PBRM 之間的 係示 PBRM 至  $L^{P2}$  之直接或間接的附接,

在每次出現時, PBRM 獨立具有小於 200 kDa 的分子量,

$m$  示 1 至約 2200 的整數,

$m_1$  示 1 至約 660 的整數,

$m_2$  示 3 至約 300 的整數,

$m_3$  示 0 至約 110 的整數，

$m_4$  示 1 至約 60 的整數，且

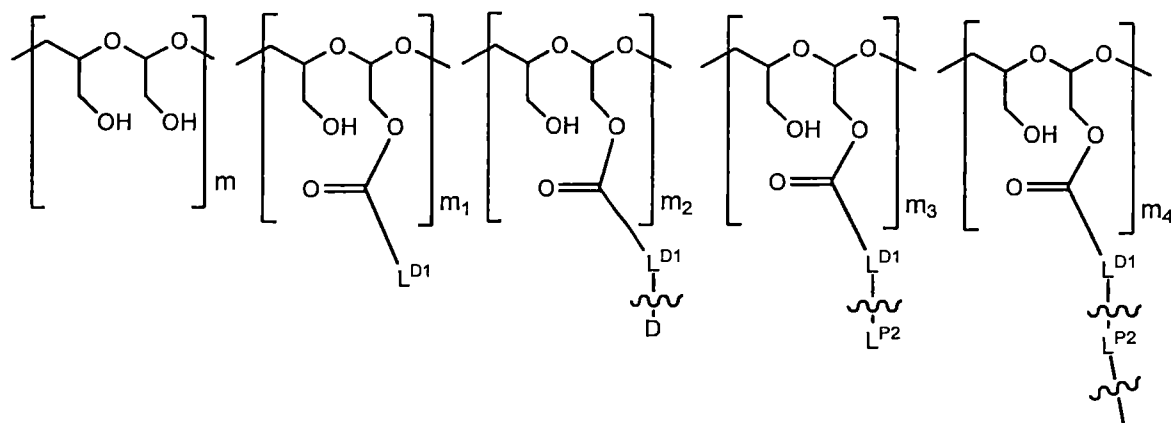
$m$ 、 $m_1$ 、 $m_2$ 、 $m_3$  及  $m_4$  的總和在約 150 至約 2200 的範圍內。

例如，於式 (Ib) 中， $m_1$  示約 10 至約 660 的整數（例如，約 10-250）。

例如，當式 (Ib) 中的 PHF 具有在 40 kDa 至 150 kDa 範圍內的分子量（亦即， $m$ 、 $m_1$ 、 $m_2$ 、 $m_3$  及  $m_4$  的總和在約 300 至約 1100 的範圍內）時， $m_2$  示 4 至約 150 的整數， $m_3$  示 1 至約 75 的整數， $m_4$  示 1 至約 30 的整數，且 / 或  $m_1$  示 1 至約 330 的整數（例如， $m_1$  係約 10-330 或約 15-100）。

例如，當式 (Ib) 中的 PHF 具有在約 50 kDa 至約 100 kDa 範圍內的分子量（亦即， $m$ 、 $m_1$ 、 $m_2$ 、 $m_3$  及  $m_4$  的總和在約 370 至約 740 的範圍內）時， $m_2$  示 5 至約 100 的整數， $m_3$  示 1 至約 40 的整數， $m_4$  示 1 至約 20 的整數，且 / 或  $m_1$  示 1 至約 220 的整數（例如， $m_1$  係約 15-80）。

此外或另外，有一或多個載藥的聚合物載體連接至一個 PBRM 上。該支架（例如，PBRM-聚合物-藥物共軛體）包含分子量大於 40 kDa 的 PBRM 以及一或多個連接至 PBRM 上之載 D 的聚合物載體，其中，各載 D 的聚合物載體獨立如式 (Ic) 所示：



(Ic),

其中：

附接至  $L^{P2}$  的終端  $\sim$  係示  $L^{P2}$  至 PBRM 之直接或間接的附接，使得載 D 之聚合物載體連接至 PBRM 上，

$m$  示 1 至 300 的整數，

$m_1$  示 1 至 140 的整數，

$m_2$  示 1 至 40 的整數，

$m_3$  示 0 至 18 的整數，

$m_4$  示 1 至 10 的整數，且

$m$ 、 $m_1$ 、 $m_2$ 、 $m_3$  及  $m_4$  的總和在約 15 至約 300 的範圍內；先決條件為：附接於 PBRM 上之  $L^{P2}$  的總數為 10 或更小。

例如，在式 (Ic) 中， $m_1$  示 1 至約 120 的整數（例如，約 1-90），且 / 或  $m_3$  示 1 至約 10 的整數（例如，約 1-8）。

例如，當式 (Ic) 中的 PHF 具有在約 6 kDa 至約 20 kDa 範圍內的分子量（亦即， $m$ 、 $m_1$ 、 $m_2$ 、 $m_3$  及  $m_4$  的總和在約 45 至約 150 的範圍內）時， $m_2$  示 2 至約 20 的整數， $m_3$  示 1 至約 9 的整數，且 / 或  $m_1$  示 1 至約 75 的整



數（例如， $m_1$  係約 4-45）。

例如，當式（Ic）中的 PHF 具有在約 8 kDa 至約 15 kDa 範圍內的分子量（亦即， $m$ 、 $m_1$ 、 $m_2$ 、 $m_3$  及  $m_4$  的總和在約 60 至約 110 的範圍內）時， $m_2$  示 2 至約 15 的整數， $m_3$  示 1 至約 7 的整數，且 / 或  $m_1$  示 1 至約 55 的整數（例如， $m_1$  係約 4-30）。

於另一態樣中，本發明的特徵在於既可用與蛋白質基辨識分子（PBRM）共軛又可與治療劑（D）共軛的聚合物支架。不含 D 的支架包含聚合物載體、一或多個與聚合物載體連接的  $L^P$ （其適合於將 PBRM 連接聚合物載體）、以及一或多個經由  $R^{L1}$  連接至聚合物載體的

$-R^{L1}-C(=O)-L^{D1}$ ，其中：

該聚合物載體係聚縮醛或聚縮酮；

$R^{L1}$  係連接至聚合物載體的氧原子；

$L^{D1}$  係適合於將 D 分子連接至聚合物載體的連結子，

其中，在每次出現時，D 獨立示分子量  $\leq 5$  kDa 的治療劑；

$L^P$  示不同於  $-R^{L1}-C(=O)-L^{D1}$  的連結子，且具有結構式： $-R^{L2}-C(=O)-L^{P1}$ ，而  $R^{L2}$  係連接至聚合物載體的氧原子上且  $L^{P1}$  適合於連接至 PBRM；

$R^{L1}$  及  $R^{L2}$  各自獨立為不存在的、烷基、雜烷基、環烷基、或雜環烷基；

$L^{D1}$  示含有能夠與 D 之官能基形成共價鍵之官能基的部分體，且

$L^{P1}$  示含有能夠與 PBRM 之官能基形成共價鍵之官能基的部分體。

例如，不含 D 之支架可用於與 PBRM 共軛且 D 可具有一或多個下列特徵。

例如， $L^P$  係具有下列結構式之連結子：

$\text{---R}^{L1}\text{-C(=O)-L}^{D1}\text{---}\xi\text{---L}^{P2}$ ，其中  $L^{P2}$  係含有能夠與 PBRM 之官能基形成共價鍵之官能基的部分體，且  $\xi$  示  $L^{P2}$  至  $L^{D1}$  之直接或間接的附接。

例如， $L^{P1}$  或  $L^{P2}$  之官能基係選自： $-\text{SR}^P$ 、 $-\text{S-S-LG}$ 、順丁烯二醯亞胺基、以及鹵基，其中，LG 係離去基且  $R^P$  示 H 或硫保護基。

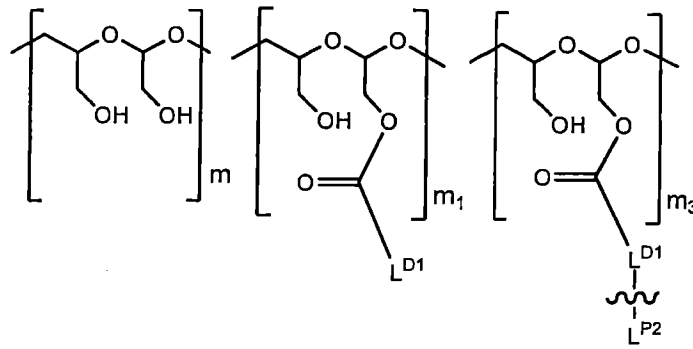
例如， $L^{D1}$  包含  $-\text{X}-(\text{CH}_2)_v\text{-C(=O)-}$ ，而 X 係直接連結至  $\text{R}^{L1}\text{-C(=O)}$  的羰基，其中 X 示  $\text{CH}_2$ 、O、或 NH，且 v 示 1 至 6 的整數。

例如， $L^{P1}$  或  $L^{P2}$  含有生物可降解的鍵。

例如， $\text{R}^{L1}$  及  $\text{R}^{L2}$  各係不存在的。

例如，不含 D 之支架的聚合物載體係聚縮醛，例如，PHF，其具有在約 2 kDa 至約 300 kDa 範圍內的分子量（亦即，未改性之 PHF 的 MW）。

不含 D 的支架具有式 (Id)：



(Id),

其中：

$m$  示 1 至約 2200 的整數，

$m_1$  示 1 至約 660 的整數，

$m_3$  示 1 至約 110 的整數，且

$m$ 、 $m_1$ 、及  $m_3$  的總和在約 15 至約 2200 的範圍內。

例如，當式 (Id) 內的 PHF 具有在約 2 kDa 至約 40 kDa 範圍內的分子量（亦即， $m$ 、 $m_1$ 、及  $m_3$  的總和在約 15 至約 300 的範圍內）時， $m_3$  示 1 至約 18 的整數，且 / 或  $m_1$  示 1 至約 140 的整數（例如， $m_1$  係約 2-120）。

例如，當式 (Id) 內的 PHF 具有在約 6 kDa 至約 20 kDa 範圍內的分子量（亦即， $m$ 、 $m_1$ 、及  $m_3$  的總和在約 45 至約 150 的範圍內）時， $m_3$  示 1 至約 9 的整數，且 / 或  $m_1$  示 1 至約 75 的整數（例如， $m_1$  係約 6-60）。

例如，當式 (Id) 內的 PHF 具有在約 8 kDa 至約 15 kDa 範圍內的分子量（亦即， $m$ 、 $m_1$ 、及  $m_3$  的總和在約 60 至約 110 的範圍內）時， $m_3$  示 1 至約 7 的整數，且 / 或  $m_1$  示 1 至約 55 的整數（例如， $m_1$  係約 6-45）。

當式 (Id) 內的 PHF 具有在約 20 kDa 至約 300 kDa 範圍內的分子量（亦即， $m$ 、 $m_1$ 、及  $m_3$  的總和在約 150

至約 2200 的範圍內) 時,  $m_3$  示 1 至約 110 的整數, 且 / 或  $m_1$  示 1 至約 660 的整數 (例如,  $m_1$  係約 13-550)。

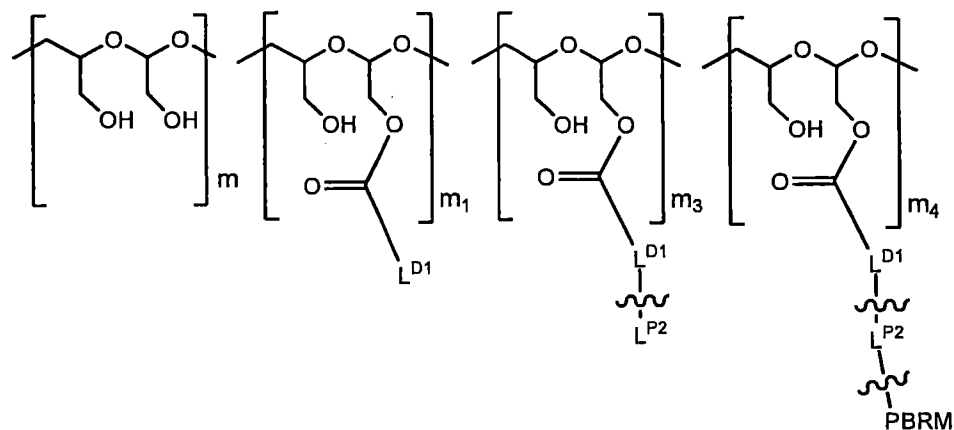
例如, 當式 (Id) 內的 PHF 具有在約 40 kDa 至約 150 kDa 範圍內的分子量 (亦即,  $m$ 、 $m_1$ 、及  $m_3$  的總和在約 300 至約 1100 的範圍內) 時,  $m_3$  示 1 至約 75 的整數, 且 / 或  $m_1$  示 1 至約 330 的整數 (例如,  $m_1$  係約 20-250)。

例如, 當式 (Id) 內的 PHF 具有在約 50 kDa 至約 100 kDa 範圍內的分子量 (亦即,  $m$ 、 $m_1$ 、及  $m_3$  的總和在約 370 至約 740 的範圍內) 時,  $m_3$  示 1 至約 40 的整數, 且 / 或  $m_1$  示 1 至約 220 的整數 (例如,  $m_1$  係約 20-180)。

例如, 不含 D 的支架還包含了經由  $L^P$  連接至聚合物載體的 PBRM。

例如, 有一或多個 PBRM 連接至一個不含 D 的聚合物載體上。

例如, 不含 D 的支架係具有式 (Ie) :



(Ie),

其中 :

$L^{P2}$  及 PBRM 之間的  $\xi$  係示 PBRM 至  $L^{P2}$  之直接或間接的附接，

PBRM 具有小於 200 kDa 的分子量，

$m$  示 1 至 2200 的整數，

$m_1$  示 1 至 660 的整數，

$m_3$  示 0 至 110 的整數，

$m_4$  示 1 至約 60 的整數，且

$m$ 、 $m_1$ 、 $m_2$ 、 $m_3$  及  $m_4$  的總和在約 150 至約 2200 的範圍內。

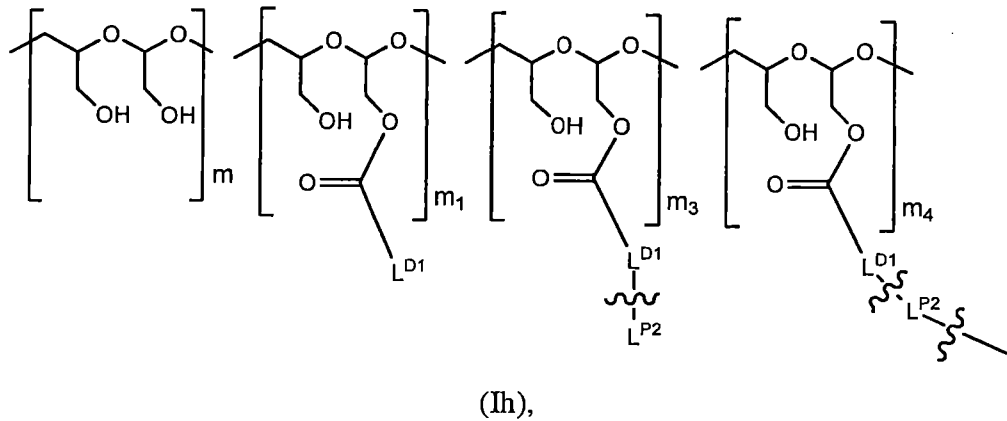
於式 (Ie) 中， $m_1$  示約 10 至約 660 的整數 (例如，約 14-550)。

例如，當式 (Ie) 內的 PHF 具有在約 40 kDa 至約 150 kDa 範圍內的分子量 (亦即， $m$ 、 $m_1$ 、 $m_3$  及  $m_4$  的總和在約 300 至約 1100 的範圍內) 時， $m_3$  示 1 至約 75 的整數， $m_4$  示 1 至約 30 的整數，且 / 或  $m_1$  示 1 至約 330 的整數 (例如， $m_1$  係約 20-250)。

例如，當式 (Ie) 內的 PHF 具有在約 50 kDa 至約 100 kDa 範圍內的分子量 (亦即， $m$ 、 $m_1$ 、 $m_3$  及  $m_4$  的總和在約 370 至約 740 的範圍內) 時， $m_3$  示 1 至約 40 的整數， $m_4$  示 1 至約 20 的整數，且 / 或  $m_1$  示 1 至約 220 的整數 (例如， $m_1$  係約 20-180)。

此外或另外，有一或多個不含 D 的聚合物載體連接至一個 PBRM 上。例如，支架包含分子量大於 40 kDa 的 PBRM 以及連接至 PBRM 之一或多個聚合物載體，其中，

各個聚合物載體獨立具有式 (Ih) :



其中：

附接至  $L^{P2}$  之終端 示  $L^{P2}$  至 PBRM 之直接或間接的附接，使得載 D 之聚合物載體連接至 PBRM 上，

$m$  示 1 至 300 的整數，

$m_1$  示 1 至 140 的整數，

$m_3$  示 0 至 18 的整數，

$m_4$  示 1 至 10 的整數，且

$m$ 、 $m_1$ 、 $m_3$  及  $m_4$  的總和在約 15 至約 300 的範圍內；

先決條件為：附接於 PBRM 上之  $L^{P2}$  的總數為 10 或更小。

例如，在式 (Ih) 中， $m_1$  示 2 至約 130 的整數（例如，約 3-120），且 / 或  $m_3$  示 1 至約 10 的整數（例如，約 1-8）。

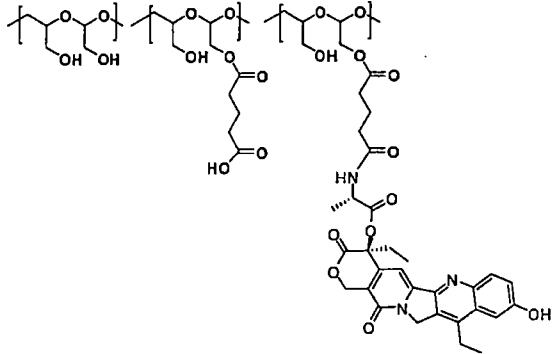
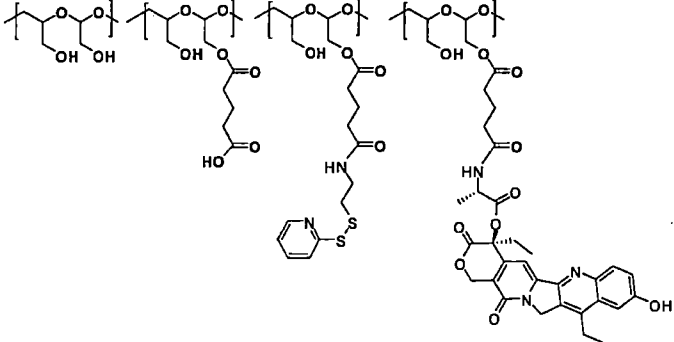
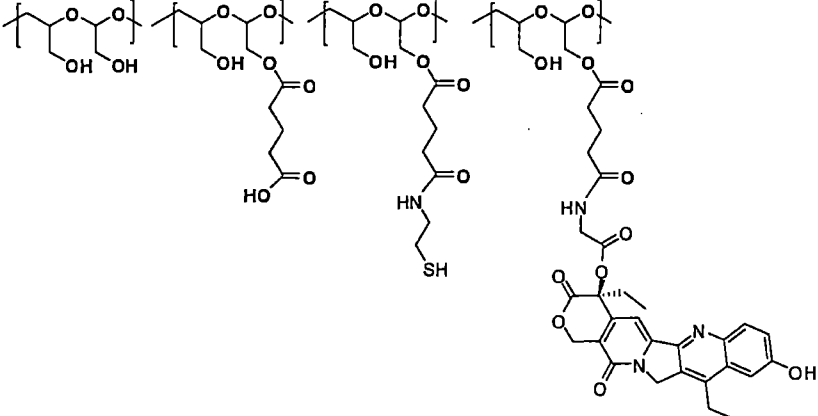
例如，當式 (Ih) 內的 PHF 具有在約 6 kDa 至約 20 kDa 範圍內的分子量（亦即， $m$ 、 $m_1$ 、 $m_3$ 、及  $m_4$  的總和在約 45 至約 150 的範圍內）時， $m_3$  示 1 至約 9 的整數，且 / 或  $m_1$  示 6 至約 75 的整數（例如， $m_1$  係約 7-60）。

例如，當式 (Ih) 內的 PHF 具有在約 8 kDa 至約 15 kDa 範圍內的分子量 (亦即， $m$ 、 $m_1$ 、 $m_3$ 、及  $m_4$  的總和在約 60 至約 110 的範圍內) 時， $m_3$  示 1 至約 7 的整數，且 / 或  $m_1$  示 6 至約 55 的整數 (例如， $m_1$  係約 7-45)。

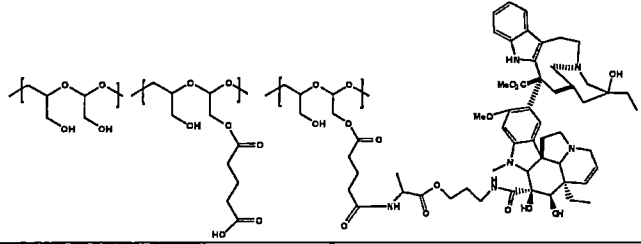
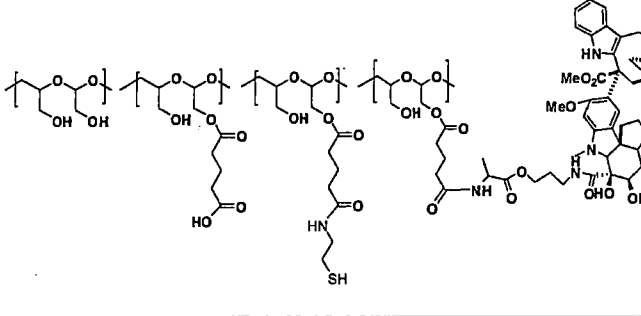
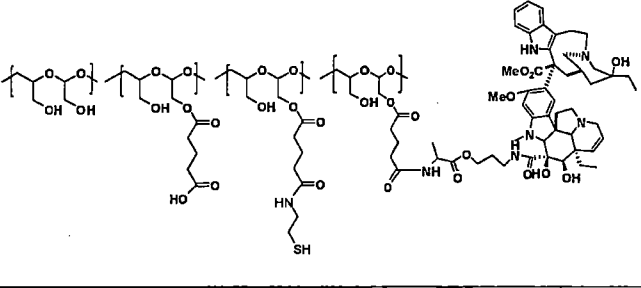
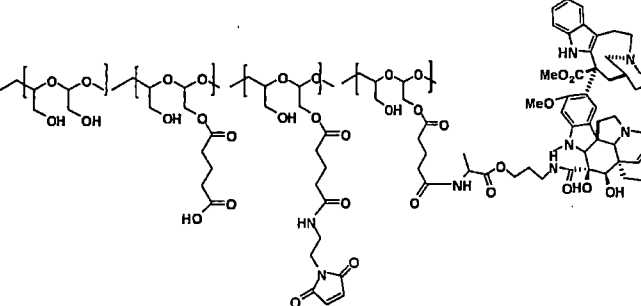
PBRM-藥物-聚合物共軛體、載藥的聚合物支架、或是載 PBRM 的聚合物支架可藉由廣泛的濃縮過濾法 (extensive dialfiltration)，進行純化 (亦即，去除剩餘的未反應藥物、PBRM、或聚合物起始物)。視需要，可藉由粒徑篩析層析法，進行額外的純化，以去除任何聚集的 PBRM-藥物聚合物共軛體。一般而言，如此純化得的 PBRM-藥物聚合物共軛體通常含有 <5% 之聚集的 PBRM-藥物聚合物共軛體 (SEC 或 SDS-PAGE 所測得的)；<1% 之聚合物-藥物共軛體 (SEC 所測得的)；以及 <2% 之未共軛 PBRM (RP HPLC 所測得的)。

下文的表 D 及 E 分別提供本發明之載藥聚合物支架及聚合物-藥物-蛋白質共軛體的實例。

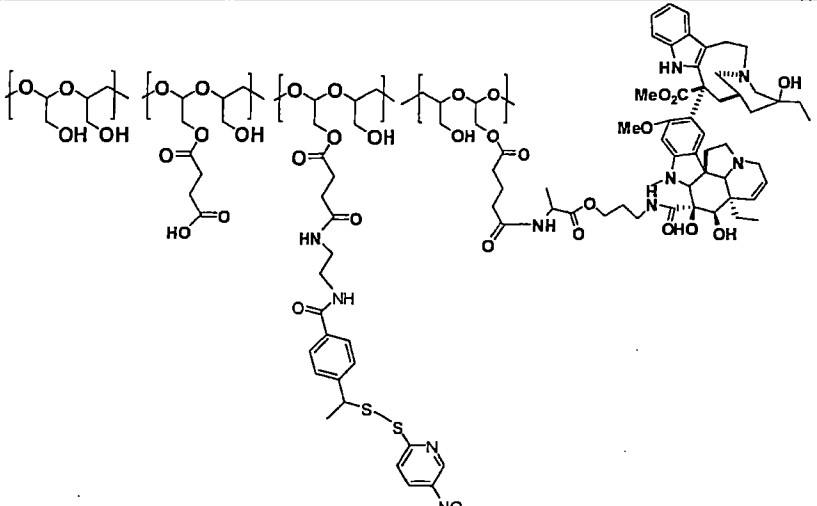
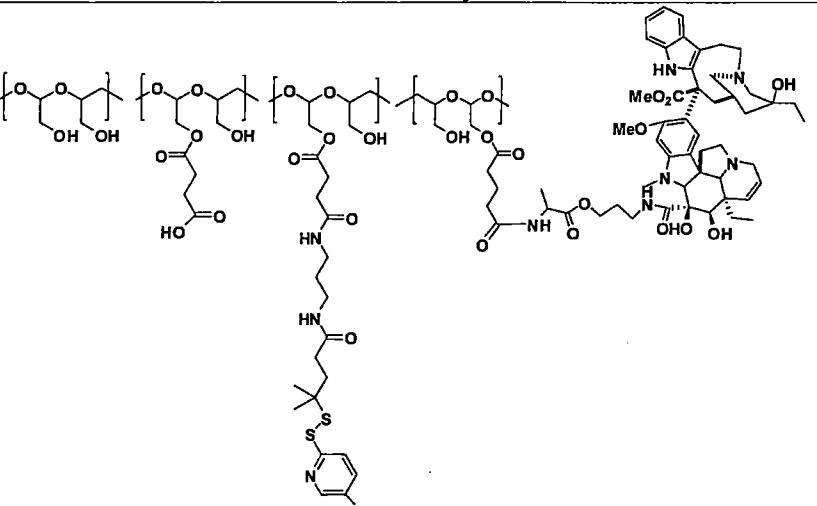
表 D

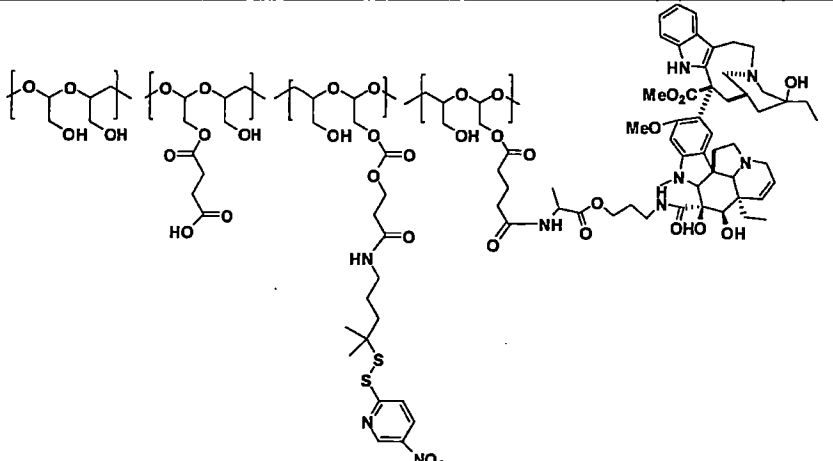
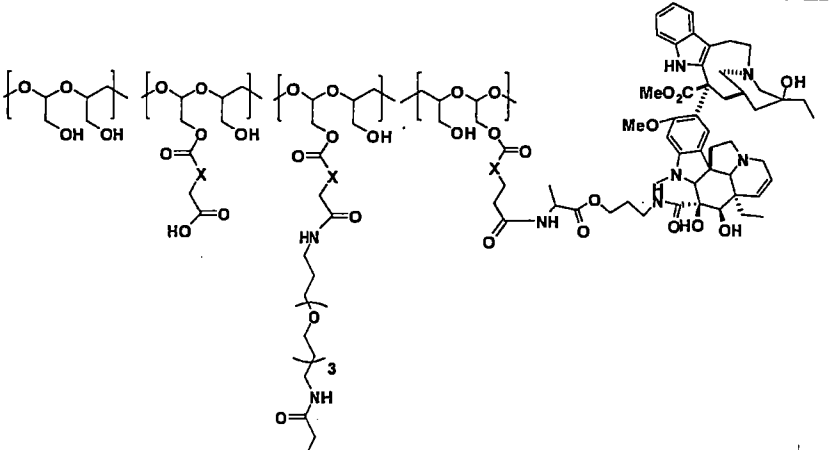
參考編號#	藥物: PHF 比	結構式
實施例 9		
實施例 9		
	7:1 至 11:1	

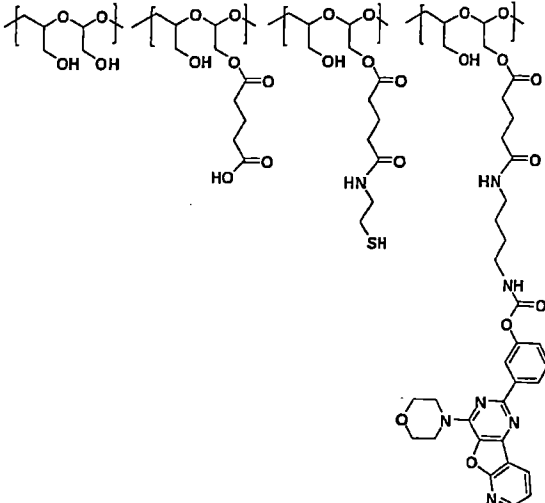
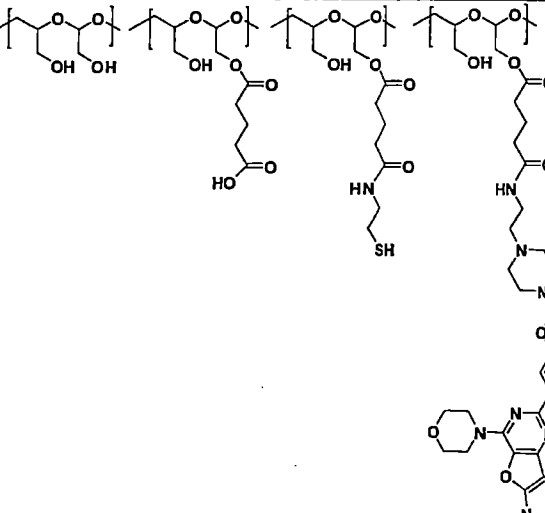


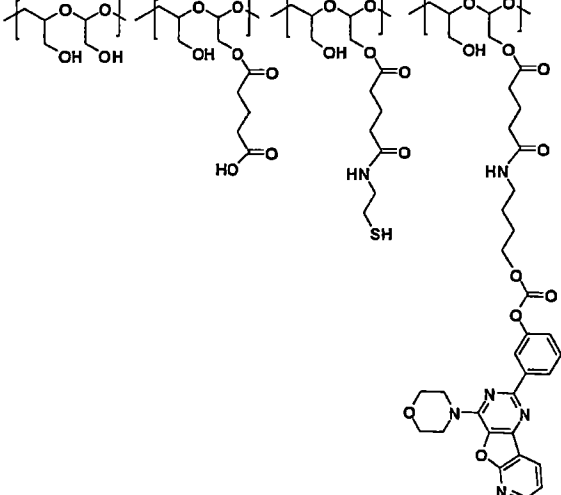
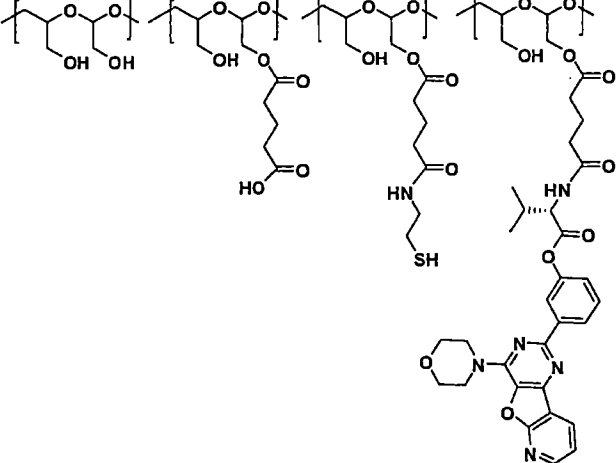
參考編號#	藥物: PHF 比	結構式
	11:1 至 15:1	
實施例 6		
實施例 18		
實施例 13	24:1 至 28:1	

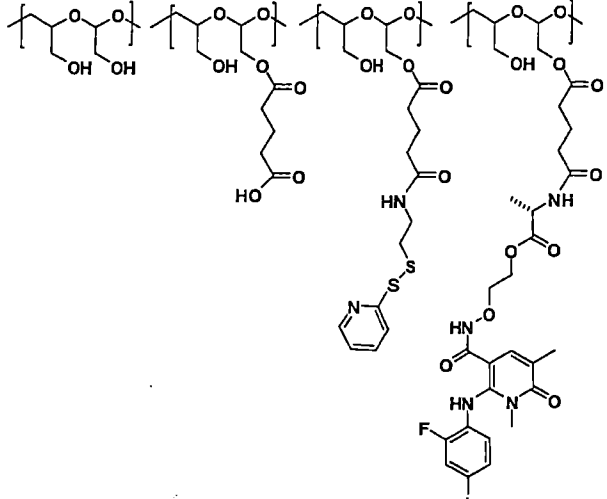
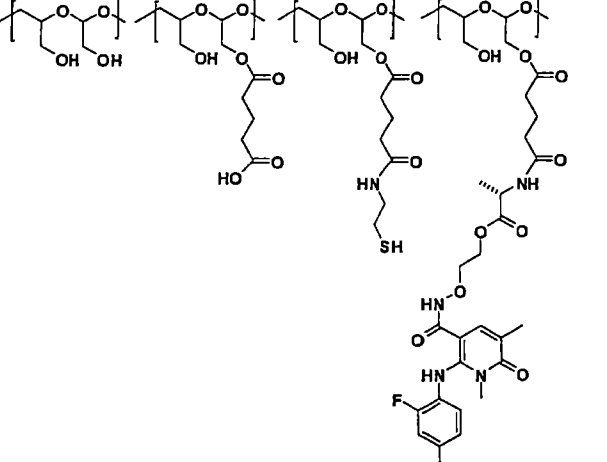
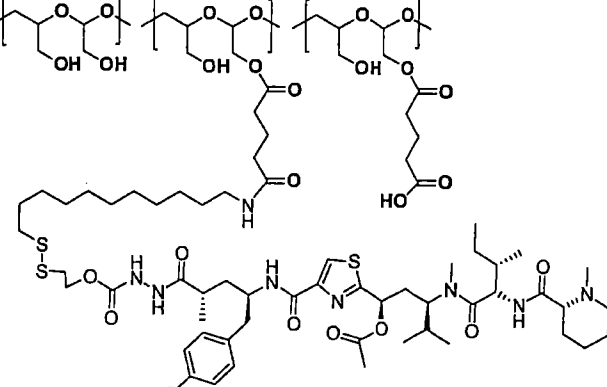
參考編號#	藥物: PHF 比	結構式
實施例 59	11:1 至 15:1	
實施例 20		
	4:1 至 8: 1	

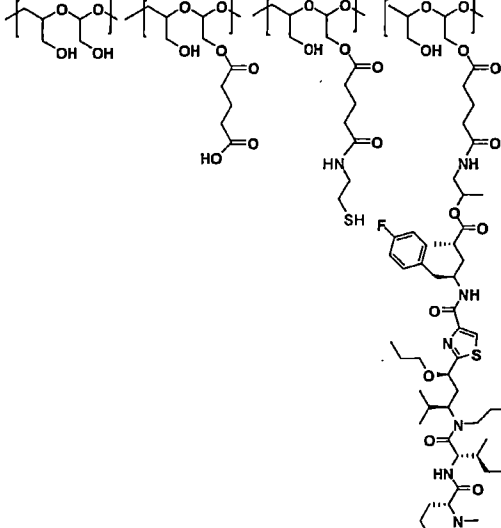
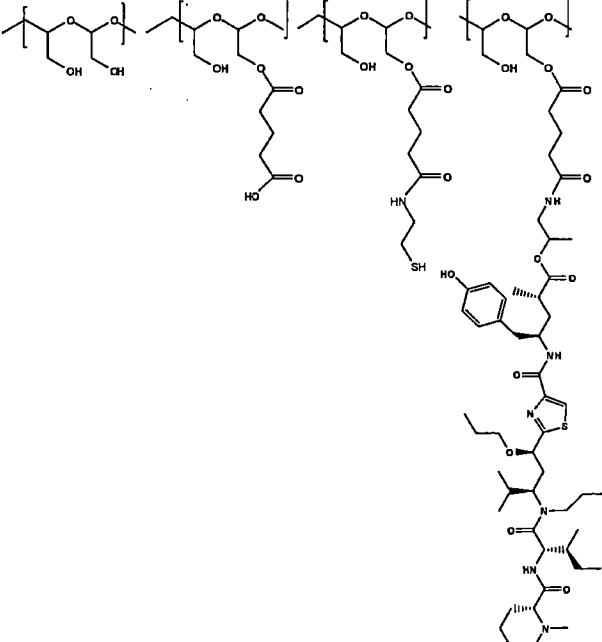
參考編號#	藥物: PHF 比	結構式
	11:1 至 15:1	
	1:1 至 5:1	

參考編號#	藥物: PHF 比	結構式
	1:1 至 5:1	 <p>The structure shows a copolymer of poly(1,3-bis(2-hydroxyethyl)imidazolidinone) (PHF) units. The copolymer chain is terminated with a thioether linkage (-S-) connected to a 4-nitrophenyl ring. The nitro group is represented as NO<sub>2</sub>.</p>
		 <p>The structure shows a copolymer of PHF units. The copolymer chain is terminated with a thioether linkage (-S-) connected to a chain containing a brominated amide group. The bromine atom is represented as Br.</p>

參考編號#	藥物: PHF 比	結構式
實施例 26		 <p>The structure shows a copolymer chain of poly(hydroxyethyl methacrylate) units. The side chain of the fourth unit is a 4-hydroxybutanoic acid derivative. The side chain of the fifth unit is a 4-(2-mercaptoethyl)butanoic acid derivative. The side chain of the sixth unit is a 4-(4-((2-morpholino-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-yl)oxy)phenyl)butanoic acid derivative.</p>
實施例 28		 <p>The structure shows a copolymer chain of poly(hydroxyethyl methacrylate) units. The side chain of the fourth unit is a 4-hydroxybutanoic acid derivative. The side chain of the fifth unit is a 4-(2-mercaptoethyl)butanoic acid derivative. The side chain of the sixth unit is a 4-(4-((2-morpholino-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-yl)oxy)phenyl)butanoic acid derivative.</p>

參考編號#	藥物: PHF 比	結構式
實施例 31		
實施例 34		

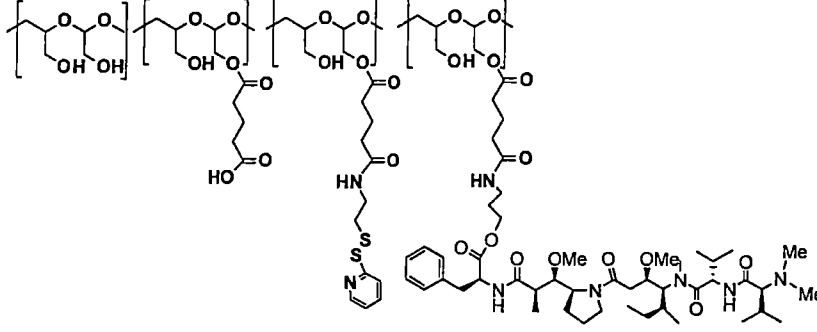
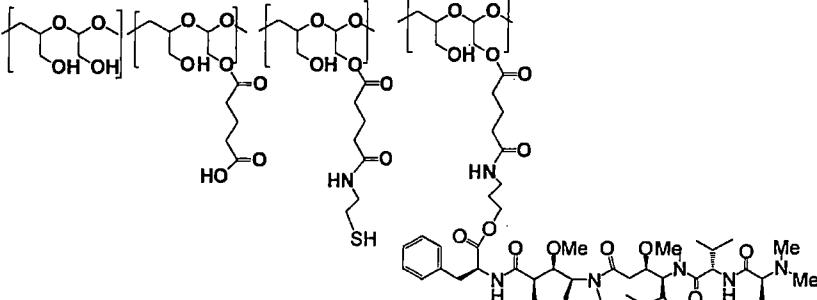
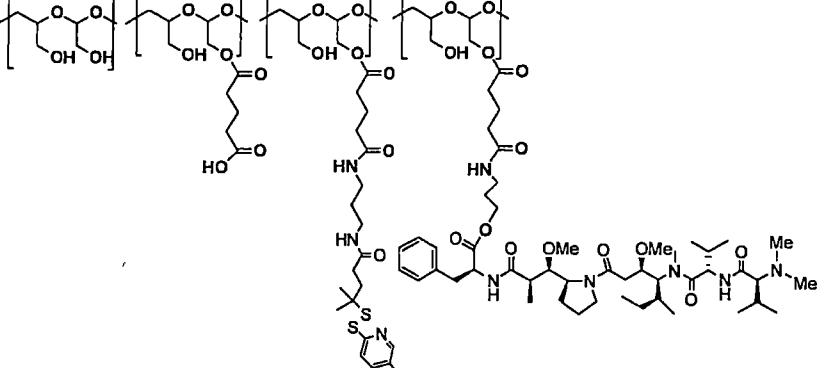
參考編號#	藥物: PHF 比	結構式
		 <p>The structure shows a PHF copolymer backbone consisting of four repeating units: 1,3-bis(2-hydroxyethyl)oxolane, 1,3-bis(2-hydroxyethyl)oxolane-2-carboxylate, 1,3-bis(2-hydroxyethyl)oxolane-2-ylmethylcarbamate, and 1,3-bis(2-hydroxyethyl)oxolane-2-ylmethylcarbamate. The second and third units are linked via amide bonds to a common side chain. This side chain includes a pyridine ring connected to a disulfide bridge, which is further linked to a complex heterocyclic system containing a fluorinated benzene ring and a pyridone-like ring.</p>
實施例 37		 <p>The structure is similar to the first one, but the side chain is modified. Instead of a pyridine ring, it features a thiol group (-SH) at the end of the chain, and the complex heterocyclic system is replaced by a simpler structure with a fluorinated benzene ring and a pyridone-like ring.</p>
實施例 47		 <p>The structure shows a PHF copolymer backbone with a long aliphatic chain (decyl group) attached to one of the units. The other units are linked via amide bonds to a complex side chain that includes a thiol group, a fluorinated benzene ring, a thiazole ring, and a piperidine ring.</p>

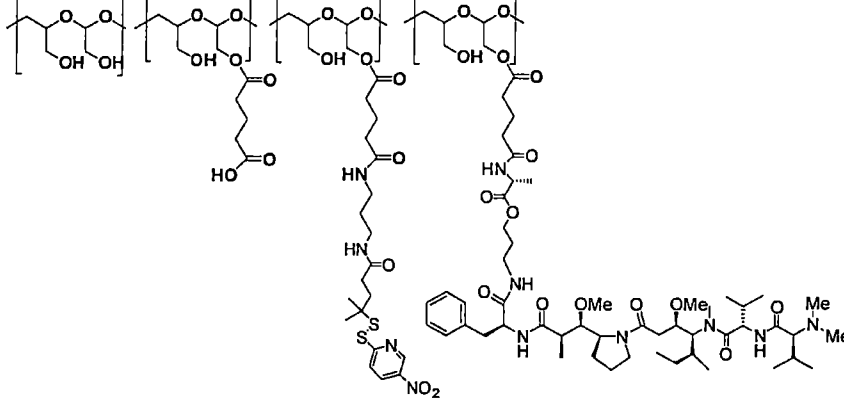
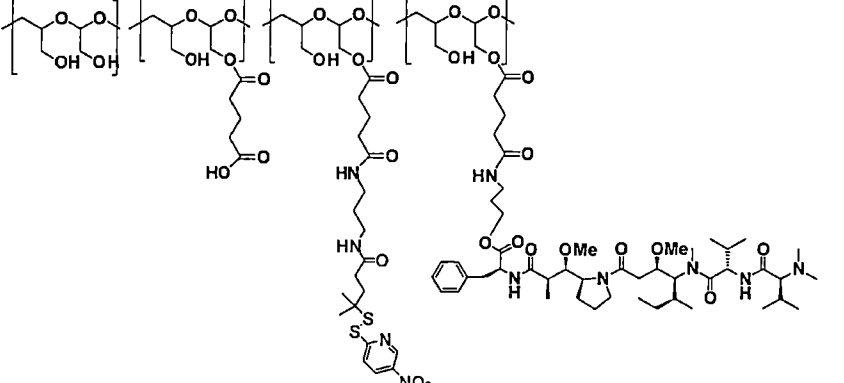
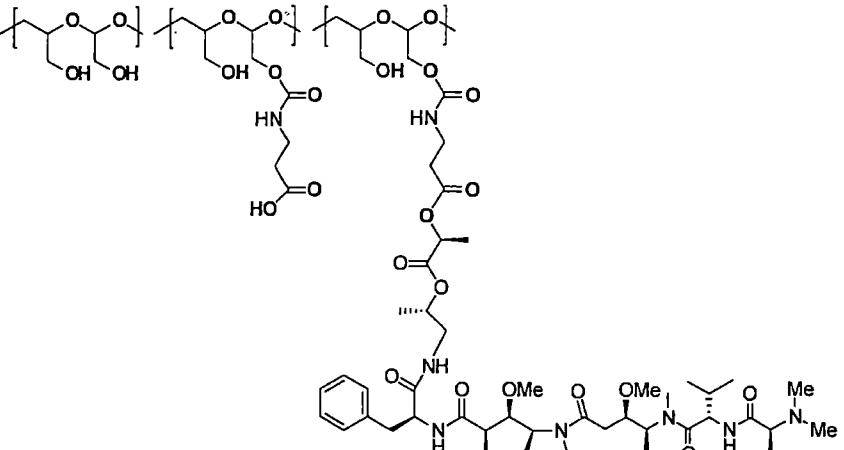
參考編號#	藥物: PHF 比	結構式
實施例 44		 <p>The structure shows a copolymer of poly(1,3-bis(2-hydroxyethyl)imidazolidinone) (PHF) units. The copolymer chain is represented by four repeating units in brackets. The first unit is a standard PHF unit with two hydroxyl groups. The second unit has a hydroxyl group and a carboxylic acid group. The third unit has a hydroxyl group and a carboxylic acid group that is part of a chain leading to a thiol group (-SH). The fourth unit has a hydroxyl group and a carboxylic acid group that is part of a chain leading to a thiol group. The thiol group is linked to a fluorinated aromatic ring system, which is further connected to a complex side chain containing a thiazole ring, a nitrogen atom, and a piperidine ring.</p>
		 <p>The structure shows a copolymer of poly(1,3-bis(2-hydroxyethyl)imidazolidinone) (PHF) units. The copolymer chain is represented by four repeating units in brackets. The first unit is a standard PHF unit with two hydroxyl groups. The second unit has a hydroxyl group and a carboxylic acid group. The third unit has a hydroxyl group and a carboxylic acid group that is part of a chain leading to a thiol group (-SH). The fourth unit has a hydroxyl group and a carboxylic acid group that is part of a chain leading to a thiol group. The thiol group is linked to a hydroxylated aromatic ring system, which is further connected to a complex side chain containing a thiazole ring, a nitrogen atom, and a piperidine ring.</p>

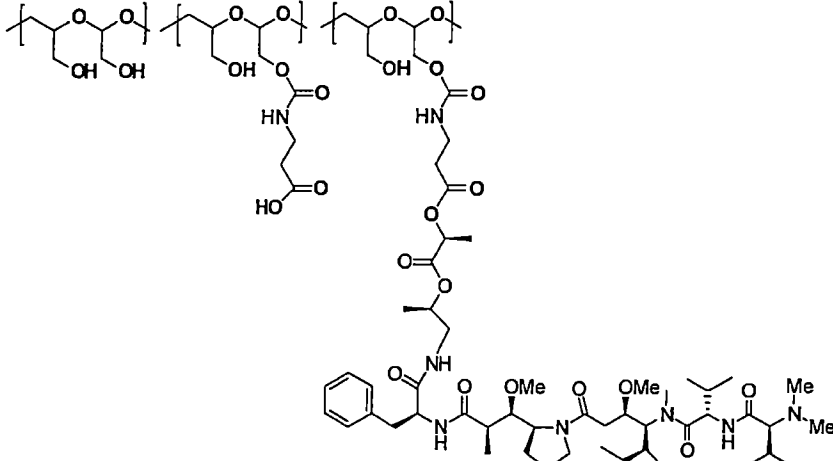
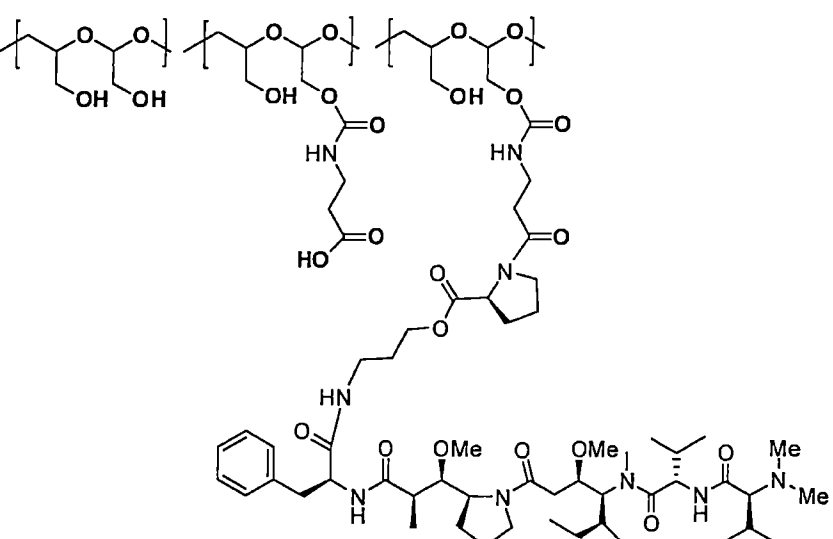


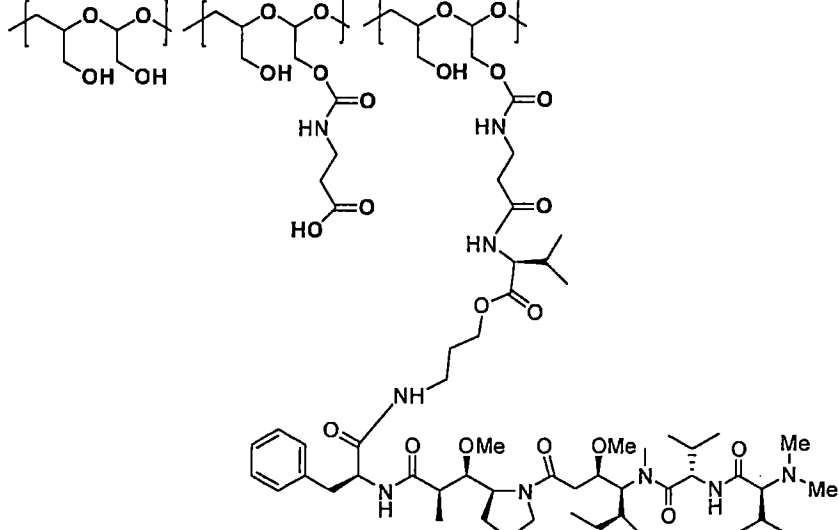
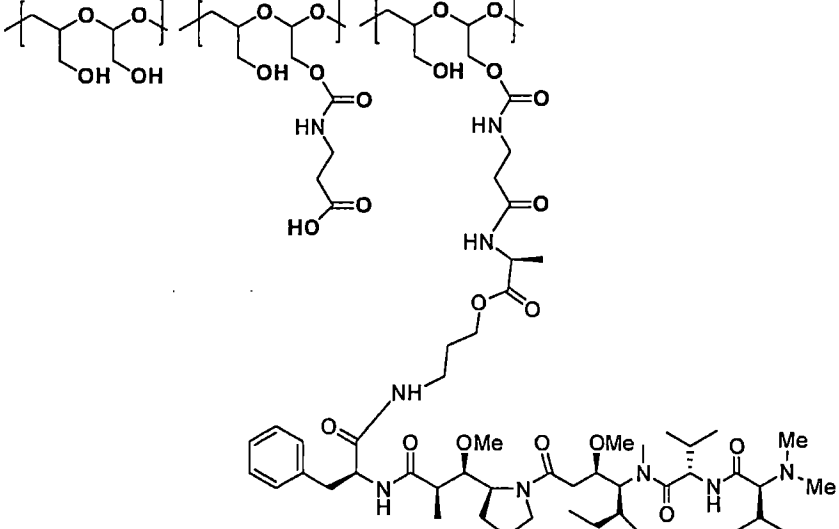
參考編號#	藥物: PHF 比	結構式
	11:1 至 15:1	
實施例 40		

參考編號#	藥物: PHF 比	結構式
實施例 51	$X=CH_2$ 1:1 至 4:1	

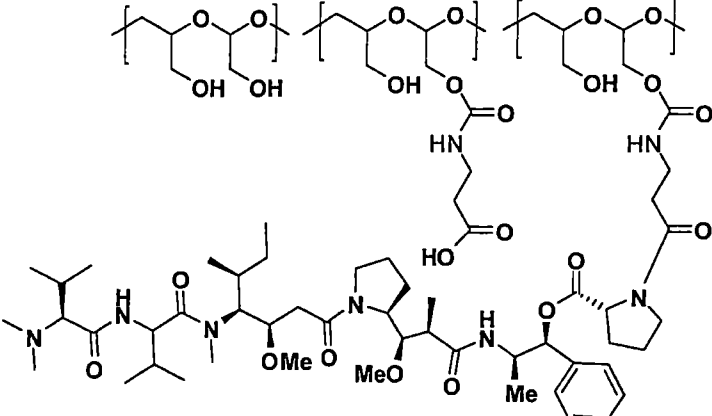
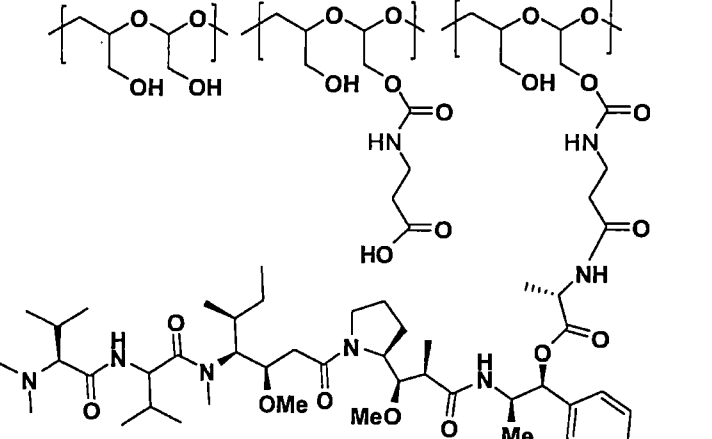
參考編號#	藥物: PHF 比	結構式
	1:1 至 4:1	
實施例 65	3:1 至 7:1	
	1:1 至 5:1	

參考編號#	藥物: PHF 比	結構式
實施例 69	1:1 至 5:1	
實施例 71		
	1:1 至 6:1	

參考編號#	藥物: PHF 比	結構式
	1:1 至 6:1	
	8:1 至 12:1	

參考編號#	藥物: PHF 比	結構式
	1:1 至 5:1	
		

參考編號#	藥物: PHF 比	結構式
1:1 至 5:1		
1:1 至 5:1		

參考編號#	藥物: PHF 比	結構式
		 <p>The structure shows a poly(hydroxy fatty acid) (PHF) backbone consisting of three repeating units of a 1,3-bis(2-hydroxyethyl)butane-2,4-dione derivative. Each unit is linked to a common peptide chain. The peptide chain includes a dimethylamino group, a hydroxyl group, a methoxy group, a proline ring, and a benzamide moiety with a methyl group.</p>
	5:1 至 10:1	 <p>This structure is identical to the one above, but the stereochemistry of the chiral centers in the peptide chain is different. Specifically, the methyl group on the benzamide moiety is shown with a dashed bond, indicating a different configuration compared to the first structure.</p>



參考編號#	藥物: PHF 比	結構式
	1:1 至 5:1	
	12:1 至 16:1	

參考編號#	藥物: PHF 比	結構式
	5:1 至 9:1	
	2;1 至 6:1	

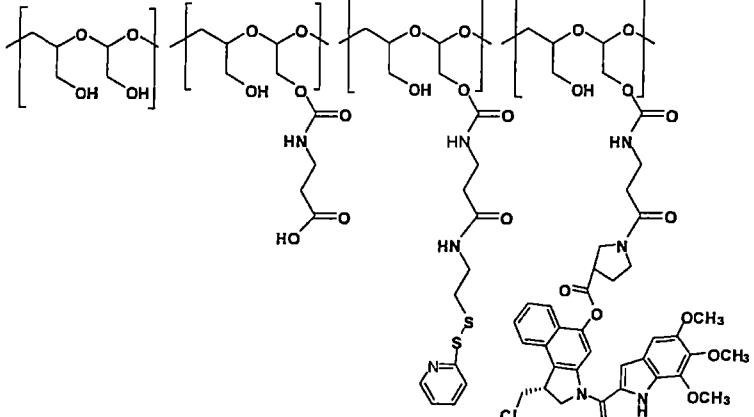
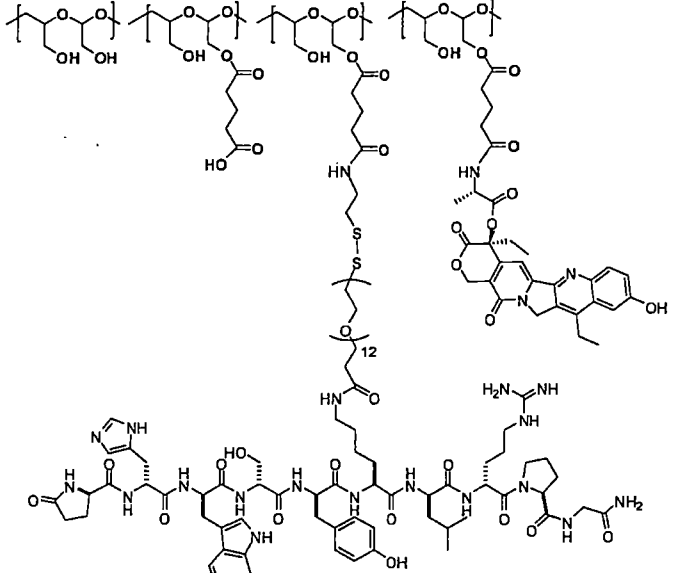
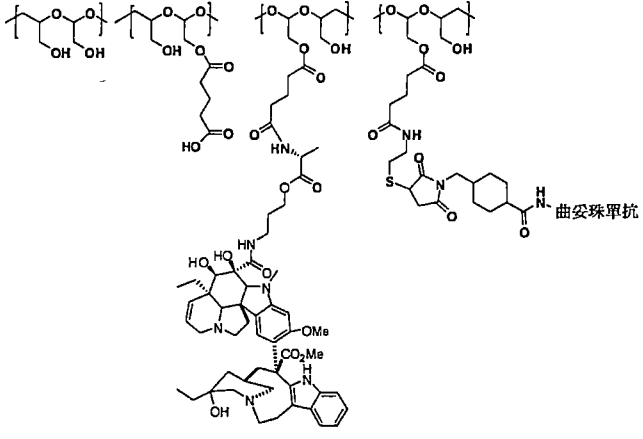
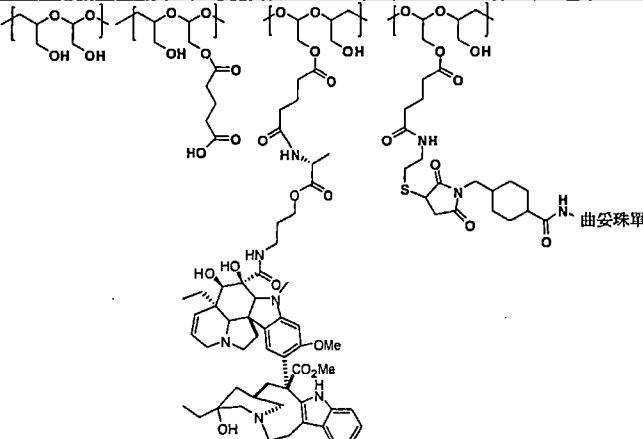
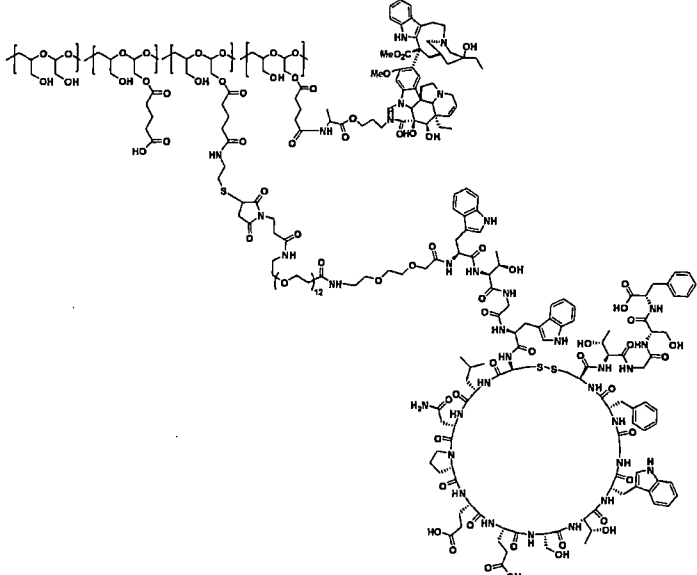
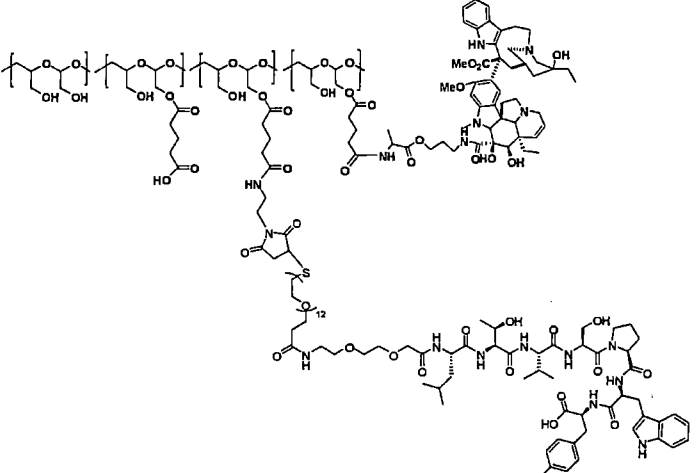
參考編號#	藥物: PHF 比	結構式
		

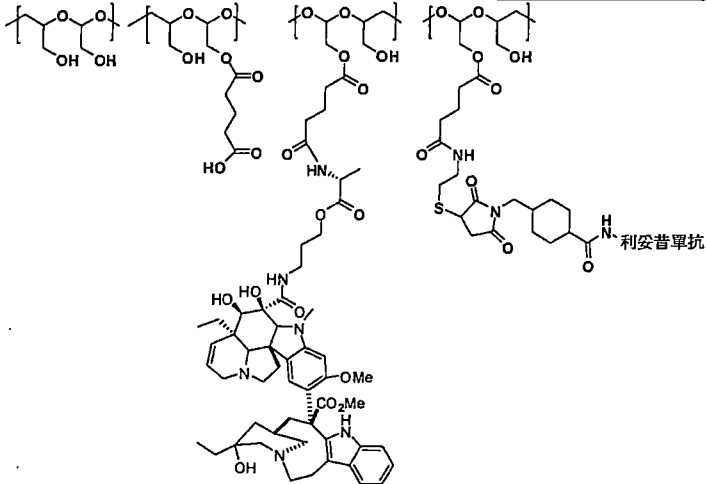
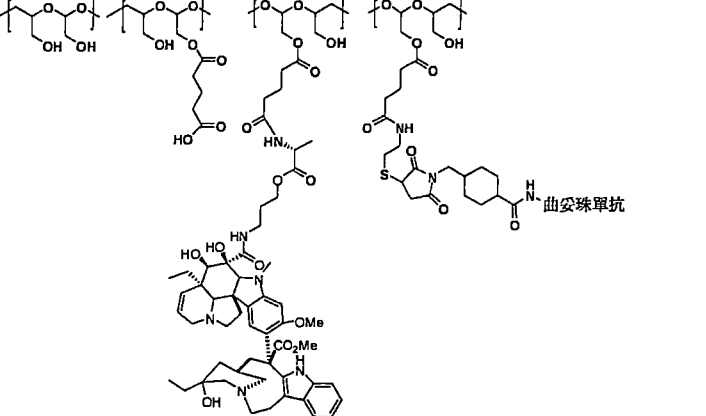
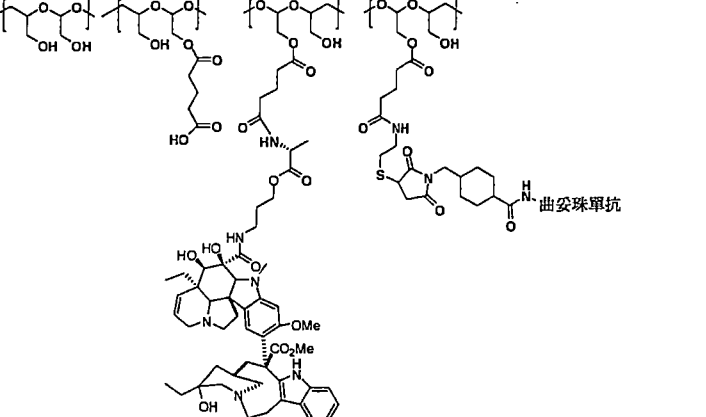
表 E

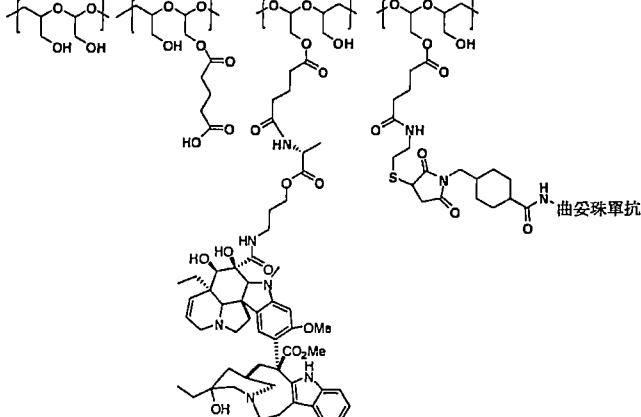
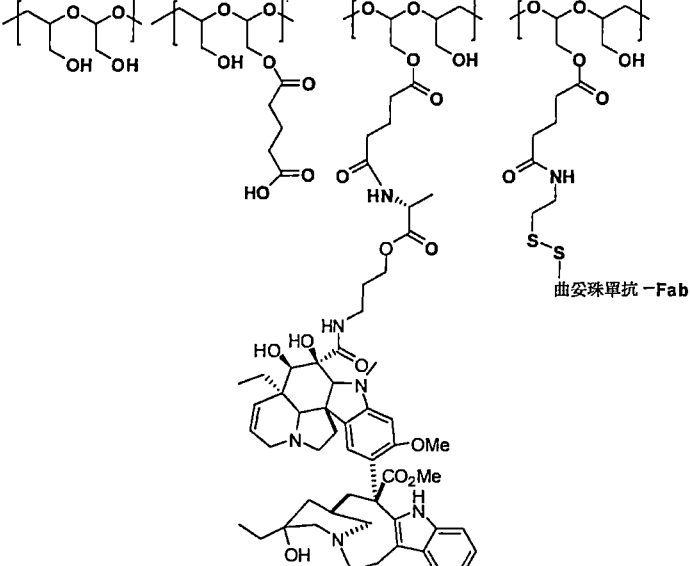
參考編號#	藥物: PBRM 比	結構式
實施例 11		

參考編號#	藥物: PBRM 比	結構式
實施例 7	14.1 至 17:1  19.1 至 22:1	
實施例 19	10:1 至 12:1	

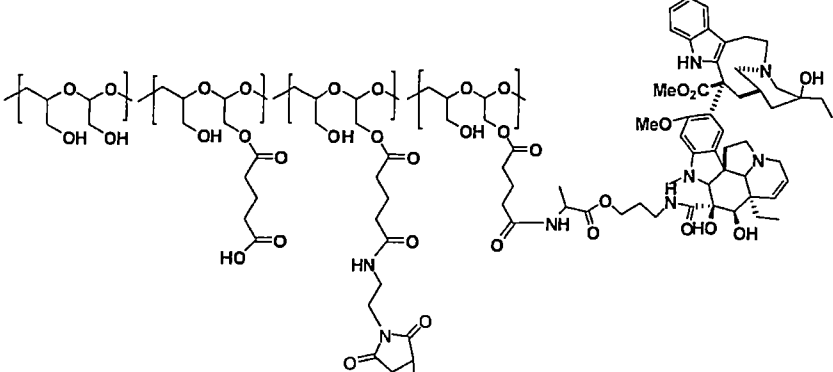
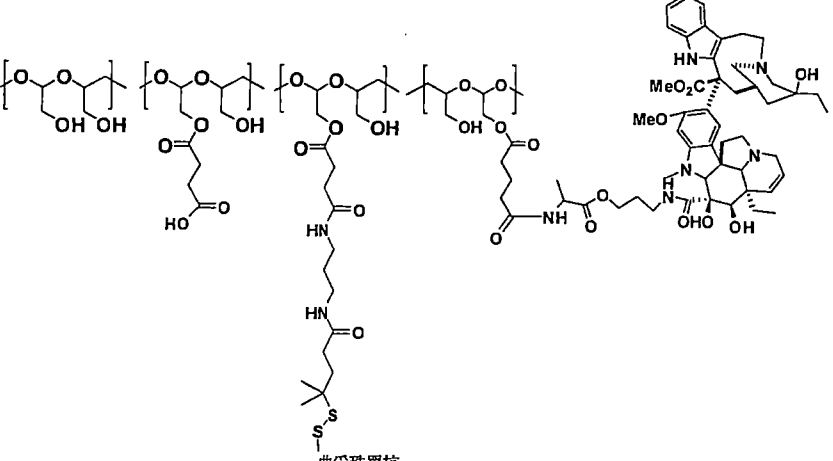
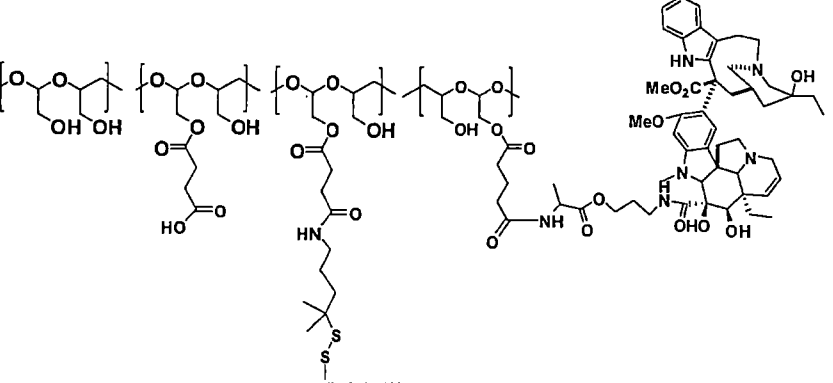
參考編號#	藥物: PBRM 比	結構式
實施例 21	47:1 至 50:1	
實施例 8	16.1 至 18.1	

參考編號#	藥物: PBRM 比	結構式
實施例 15		 <p>The chemical structure for Example 15 is a complex molecule. It features a long, flexible polyether chain on the left, which is linked via a series of amide and ester bonds to a central core. This core includes a large, multi-ring system with a prominent sulfur atom (S-S) and a nitrogen atom (N). The structure is highly branched and contains numerous hydroxyl (-OH) and carbonyl (-C=O) groups, indicating a high degree of polarity and potential for hydrogen bonding.</p>
實施例 17		 <p>The chemical structure for Example 17 is similar to Example 15, but with a different central core. It also features a long polyether chain on the left, connected to a central core that includes a sulfur atom (S-S) and a nitrogen atom (N). The structure is highly branched and contains numerous hydroxyl (-OH) and carbonyl (-C=O) groups, indicating a high degree of polarity and potential for hydrogen bonding.</p>

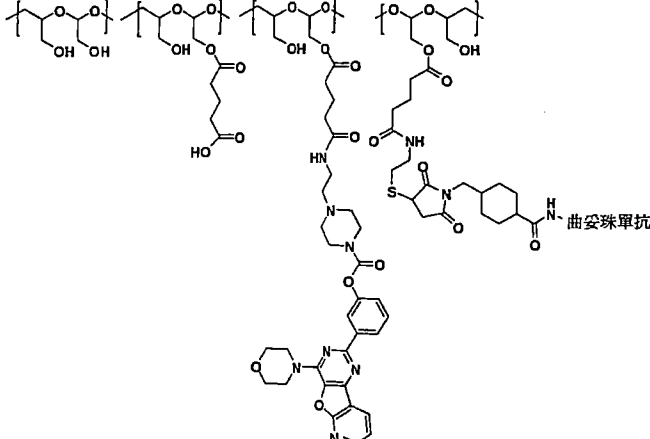
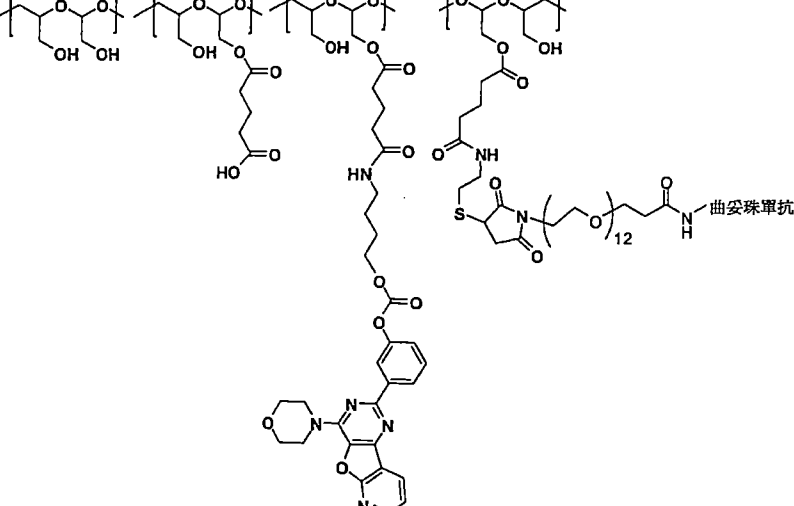
參考編號#	藥物: PBRM 比	結構式
實施例 54	12.1 至 15:1	
實施例 55	~5:1	
實施例 56	~10:1	

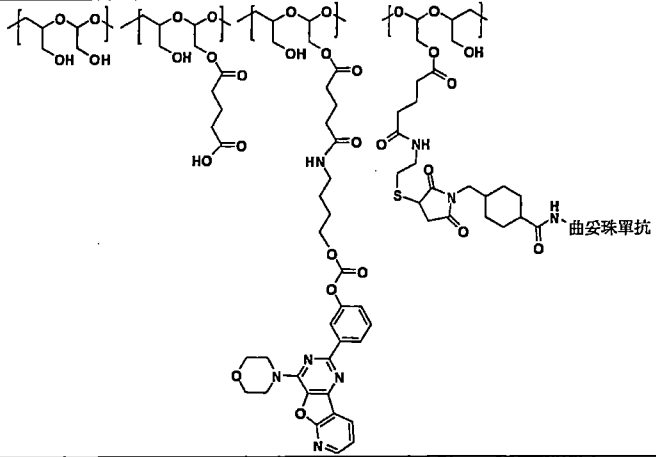
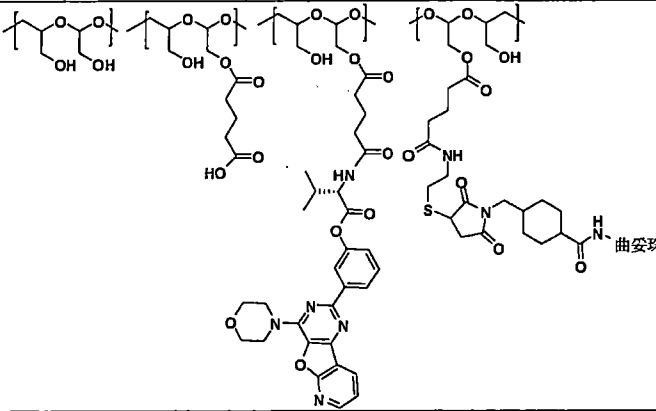
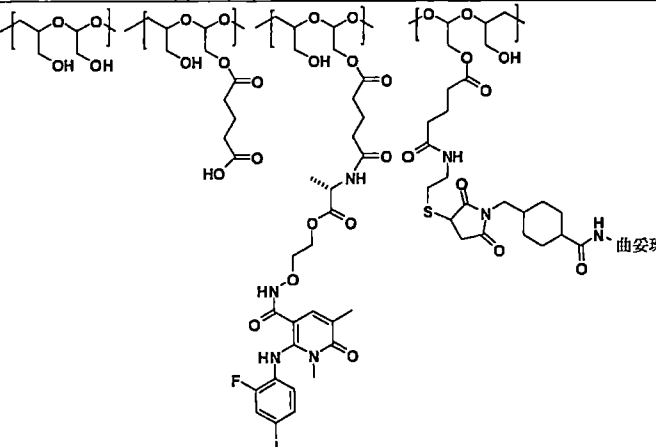
參考編號#	藥物: PBRM 比	結構式
實施例 57	~20:1	 <p>曲妥珠單抗</p>
實施例 60	10:1 至 14:1	 <p>曲妥珠單抗-Fab</p>



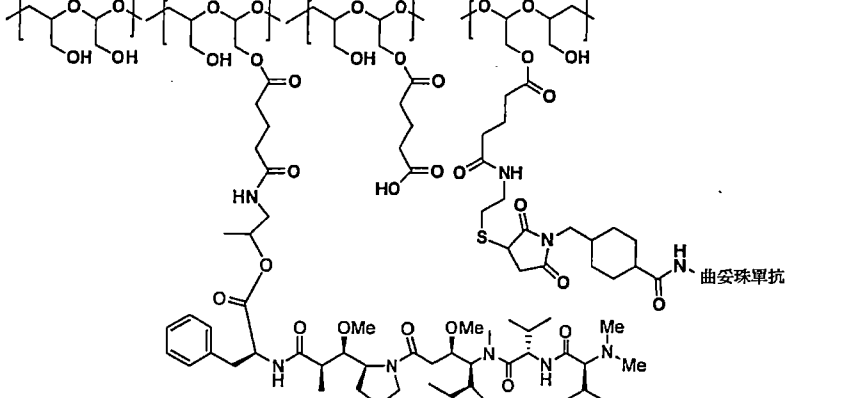
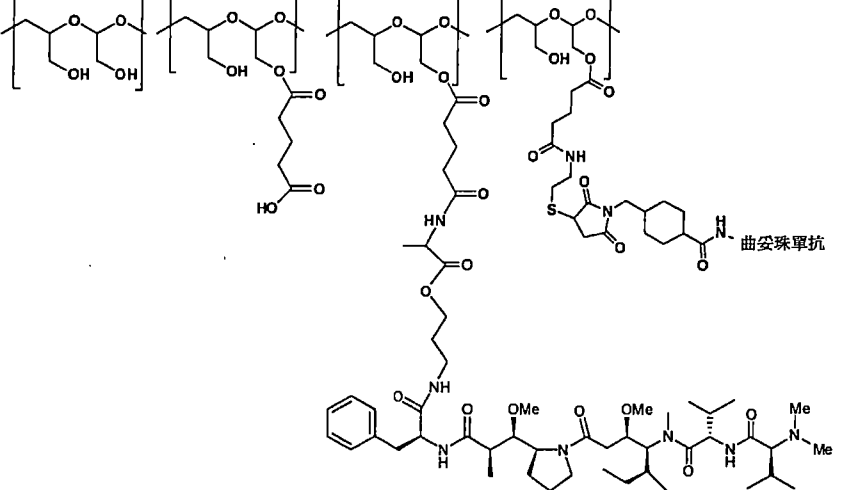
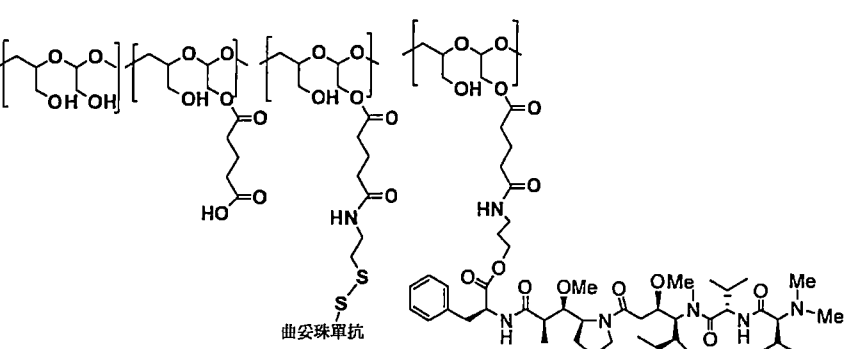
參考編號#	藥物: PBRM 比	結構式
		 <p>S-曲妥珠單抗—Fab</p>
		 <p>曲妥珠單抗</p>
		 <p>曲妥珠單抗</p>

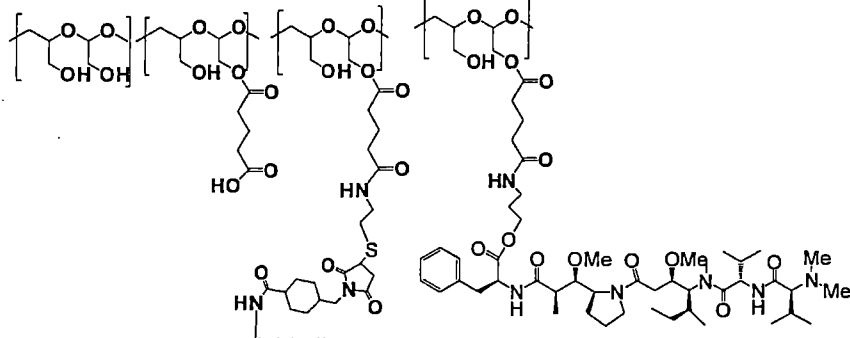
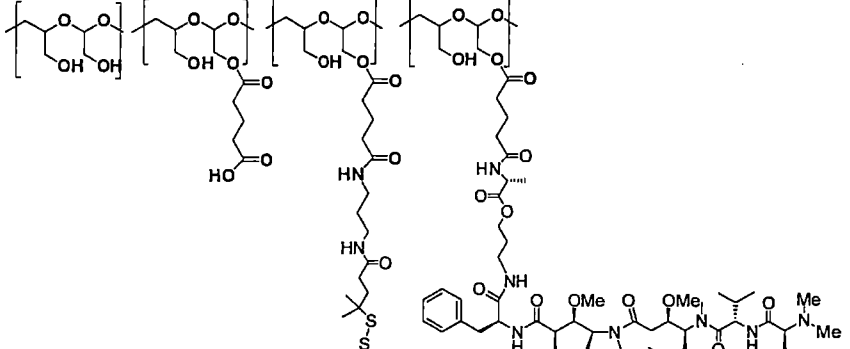
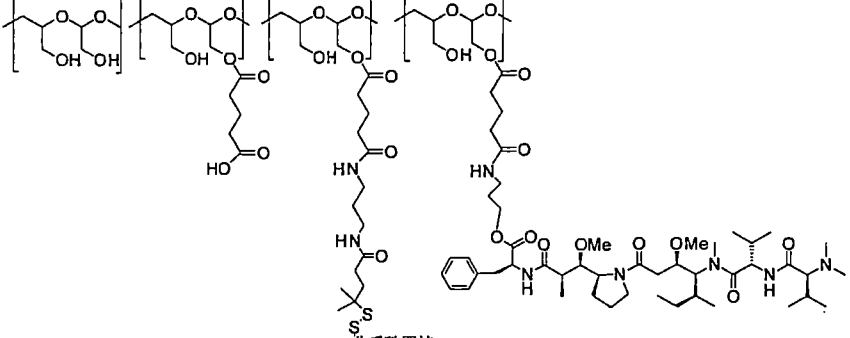
參考編號#	藥物: PBRM 比	結構式
		<p style="text-align: center;">曲妥珠單抗</p>
實施例 27		<p style="text-align: center;">曲妥珠單抗</p>

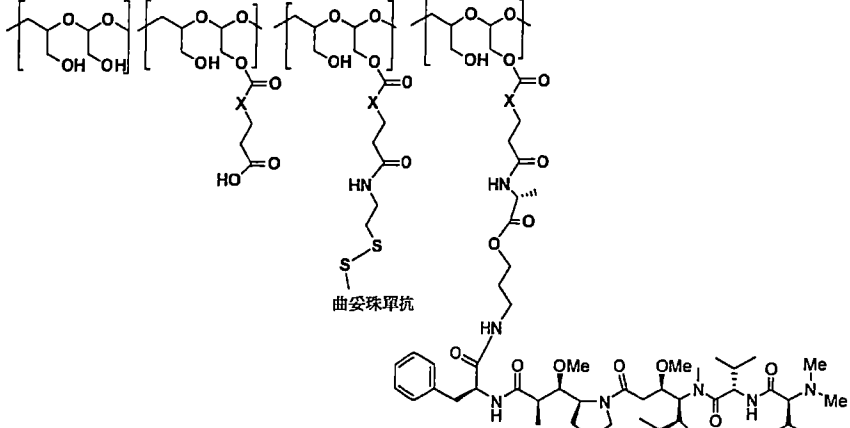
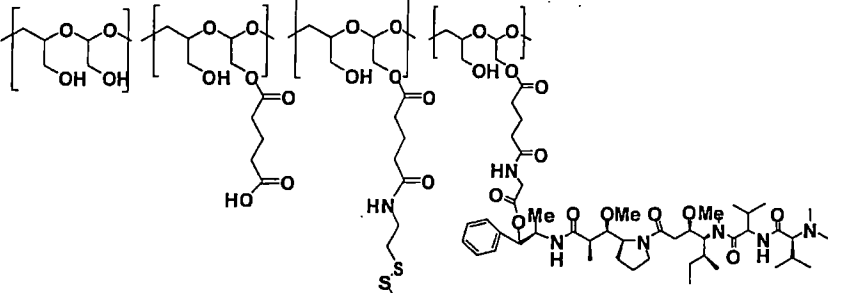
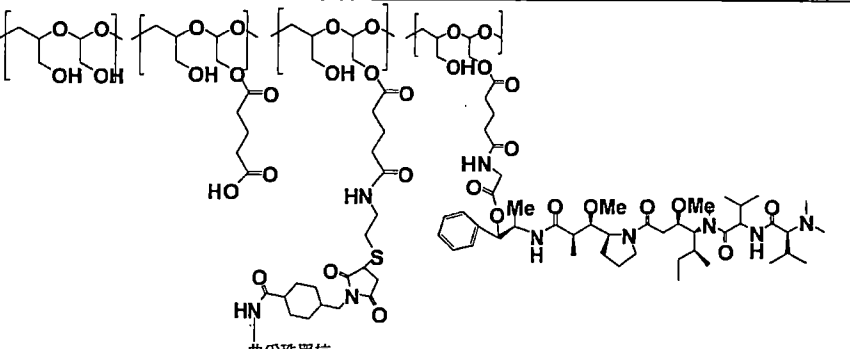
參考編號#	藥物: PBRM 比	結構式
實施例 29		
		

參考編號#	藥物: PBRM 比	結構式
實施例 32		 <p>曲妥珠單抗</p>
實施例 35		 <p>曲妥珠單抗</p>
實施例 38	2:1 至 6:1	 <p>曲妥珠單抗</p>

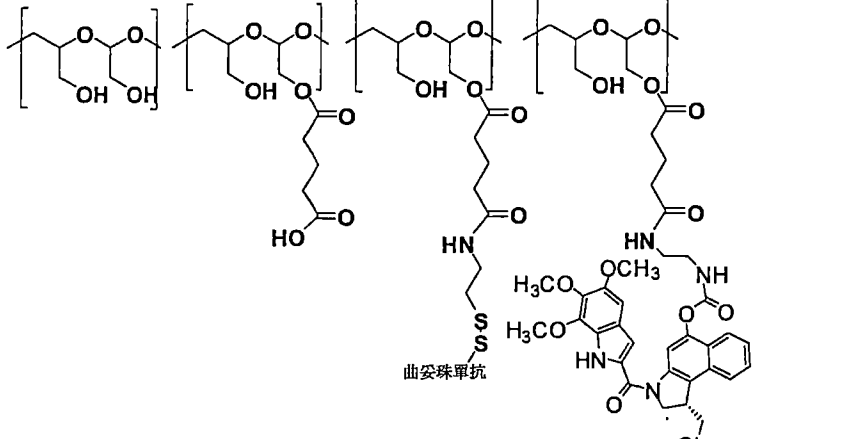
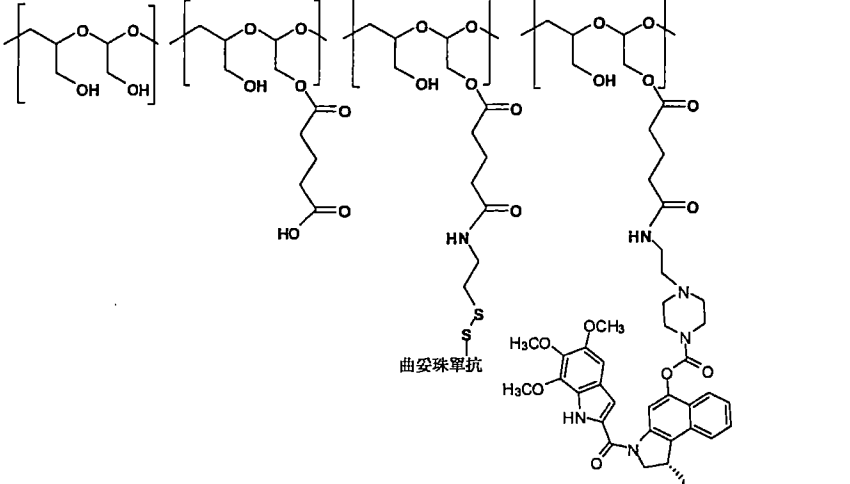
參考編號#	藥物: PBRM 比	結構式
	2:1 至 6:1	
	14:1 至 18:1	

參考編號#	藥物: PBRM 比	結構式
實施例 41		 <p>曲妥珠單抗</p>
實施例 52	19:1 至 23:1  24:1 - 28:1	 <p>曲妥珠單抗</p>
	8:1 至 12:1	 <p>曲妥珠單抗</p>

參考編號#	藥物: PBRM 比	結構式
實施例 66	9:1 至 13:1  21:1 至 25:1	 <p style="text-align: center;">曲妥珠單抗</p>
實施例 70	9:1 至 13:1	 <p style="text-align: center;">曲妥珠單抗</p>
實施例 72	11:1 至 15:1	 <p style="text-align: center;">曲妥珠單抗</p>

參考編號#	藥物: PBRM 比	結構式
	X = NH  7:1 至 11:1	 <p>曲妥珠單抗</p>
	2:1 至 6:1	 <p>曲妥珠單抗</p>
	12:1 至 16:1	 <p>曲妥珠單抗</p>



參考編號#	藥物: PBRM 比	結構式
	11:1 至 15:1	
		

## 合成方法

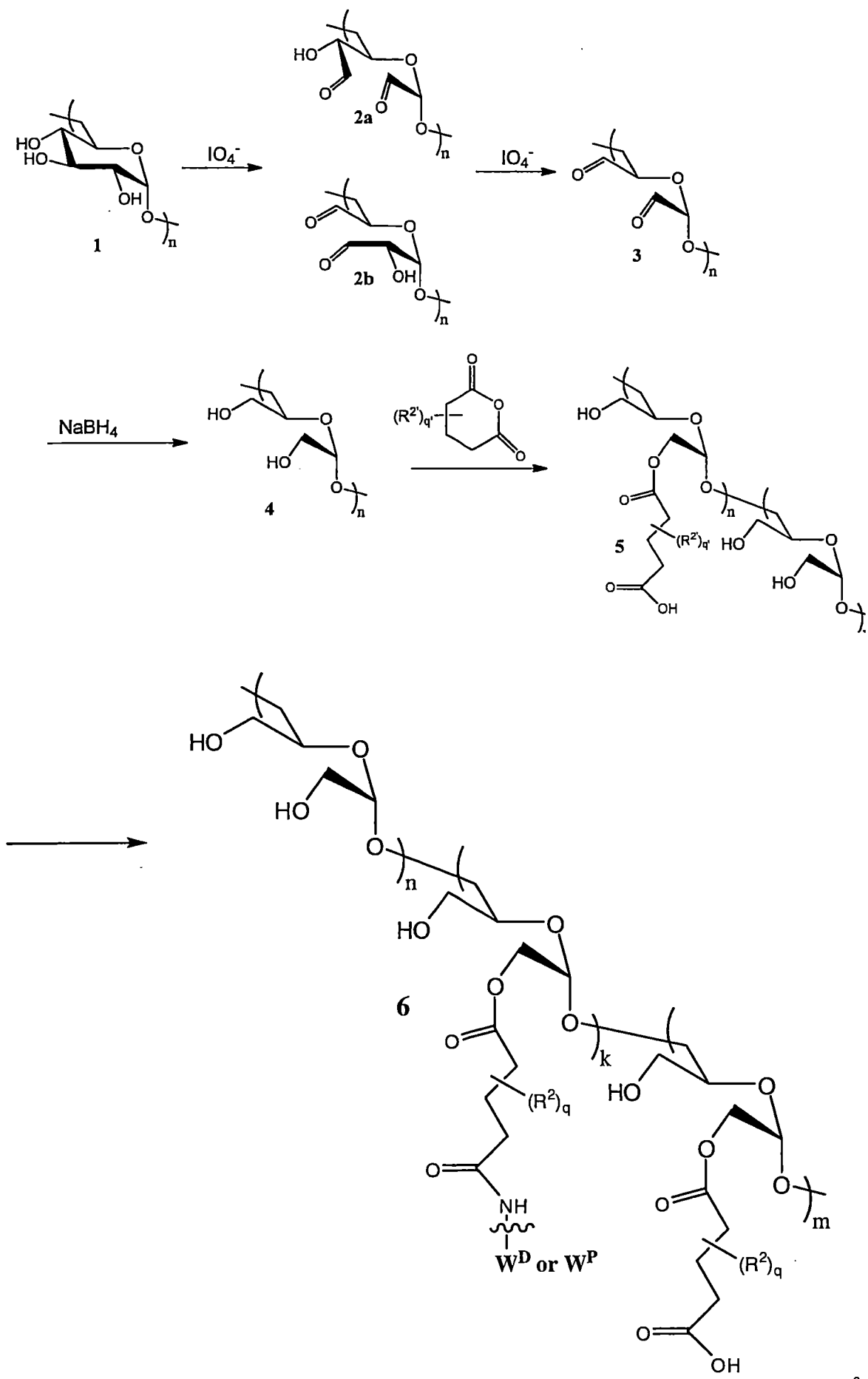
根據本發明，任何合宜的技術皆可用於製造本發明之共軛體或包括彼等之組成物、以及用於製造彼等的中間物及組份（例如，載體及改性劑）。例如，可使用諸如下文所詳述的半合成及完全合成的方法。

## 載體

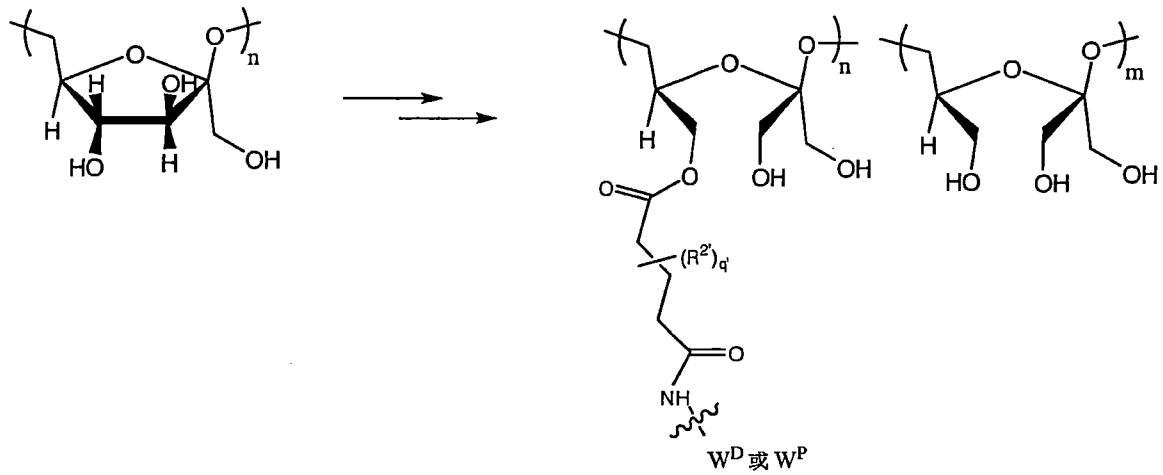
供製備適用於共軛至改性劑之聚合物載體（例如，生

物相容性、生物可降解的載體)的方法係技藝上已知者。例如，合成指引可見於美國專利案號 5,811,510；5,863,990；5,958,398；7,838,619；以及 7,790,150；以及美國專利公開案號 2006/0058512。熟練的實務者知道如何調整此等方法來製造供用於實施本發明的聚合物載體。

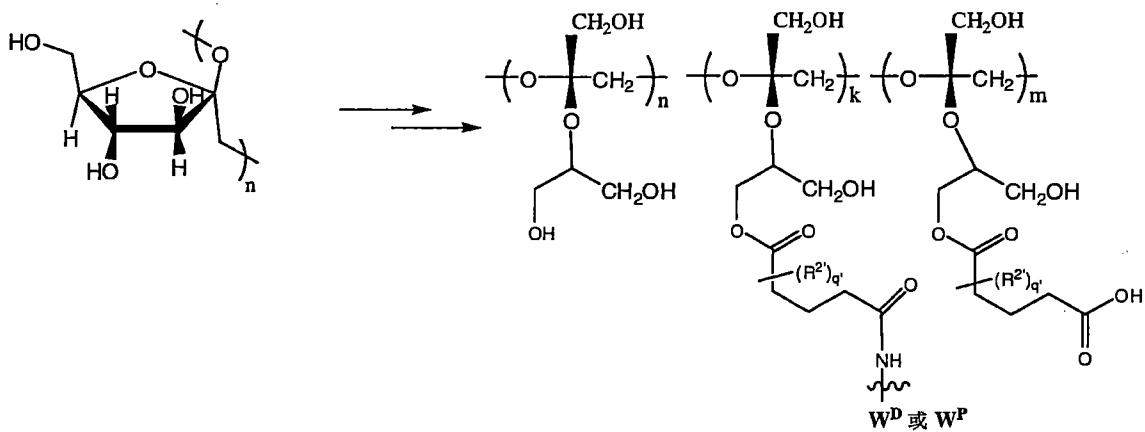
例如，半合成的聚縮醛(酮)可由聚醛醣及聚酮醣，於含水溶液中，經由以過碘酸鹽所進行之碳水化合物環的完全外側裂解，接著進行轉化為親水性部分體(例如，經由硼氫化物還原)，供經由二羧酸連結子(例如，戊二酸連結子)，進行與一或多個藥物分子或 PBRMs 的羥基基團共軛。於一例示的體系中，適當多醣類的碳水化合物環可藉由二醇特異性的試劑被氧化，造成各自連接至羥基基團之碳原子間的碳-碳鍵裂解。將此方法論應用至聚葡萄糖 B-512 的一例示於下文：



類似的方式可用於左聚糖：



以及菊糖：



於前述流程中，波狀鍵表示  $W^D$  或  $W^P$  如所示地係直接連接分別經由另外的部分體（諸如， $M^{D2}$  或  $M^{P2}$ ）連接。

於前述流程中， $q'$  係 0 至 4 的整數；且在每次出現時， $R^2$  獨立示氫；鹵素； $-CN$ ； $NO_2$ ；脂族、雜脂族、碳環或雜環烷基部分體；或  $-GR^{G1}$ ，其中  $G$  示  $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{G2}-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)NR^{G2}$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-NR^{G2}C(=O)-$ 、 $-OC(=O)O-$ 、 $-OC(=O)NR^{G2}-$ 、 $-NR^{G2}C(=O)O-$ 、 $-NR^{G2}C(=O)NR^{G2}-$ 、

-C(=S)-、-C(=S)S-、-SC(=S)-、-SC(=S)S-、-C(=NR<sup>G2</sup>)-、  
 -C(NR<sup>G2</sup>)O-、-C(NR<sup>G2</sup>)NR<sup>G3</sup>-、-OC(=NR<sup>G2</sup>)-、  
 NR<sup>G2</sup>C(=NR<sup>G3</sup>)-、-NR<sup>G2</sup>SO<sub>2</sub>-、-NR<sup>G2</sup>SO<sub>2</sub>NRR<sup>G3</sup>-、或  
 -SO<sub>2</sub>NR<sup>G2</sup>，其中在每次出現時，R<sup>G1</sup>、R<sup>G2</sup>及R<sup>G3</sup>獨立示  
 氫，鹵素，或任意經取代的脂族、雜脂族、碳環、或雜環  
 烷基部分體。

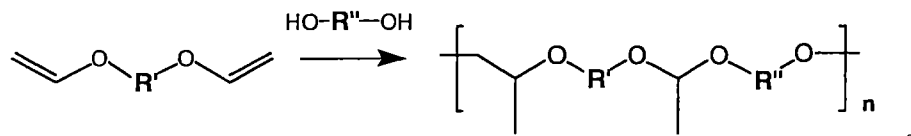
於某些體系中，在每次出現於，R<sup>2'</sup>獨立示氫、烷基、  
 烯基、炔基、環烷基、雜烷基、雜烯基、雜炔基、雜環  
 烷基、芳基、雜芳基、-C(=O)R<sup>2A</sup>或-ZR<sup>2A</sup>，其中Z示O、  
 S、NR<sup>2B</sup>，其中，在每次出現時，R<sup>2A</sup>及R<sup>2B</sup>獨立示氫，  
 或烷基、烯基、炔基、環烷基、雜烷基、雜烯基、雜炔基  
 、雜環烷基、芳基或雜芳基部分體。於某些體系中，在每  
 次出現時，R<sup>2'</sup>示氫。於某些體系中，在一或多次出現時  
 ，R<sup>2'</sup>示C<sub>1-10</sub>烷基部分體。於某些體系中，在一或多次出  
 現時，R<sup>2'</sup>示低級烷基。於某些體系中，在一或多次出現  
 時，R<sup>2'</sup>示疏水性基團。於某些體系中，在一或多次出現  
 時，R<sup>2'</sup>示親水性基團。於某些體系中，在一或多次出現  
 時，R<sup>2'</sup>示陰離子基團。於某些體系中，在一或多次出現  
 時，R<sup>2'</sup>示陽離子基團。於某些體系中，在一或多次出現  
 時，R<sup>2'</sup>示受體配體。

於一體系中，供形成本發明之生物可降解、生物相容  
 性聚縮醛（酮）共軛體的方法包含：適當的多醣與有效量  
 之二醇特異性的氧化劑結合形成醛中間物的方法。然後，  
 該醛中間物（其本身為聚縮醛（酮））還原為對應的多醇

(琥珀酸鹽)，並且與一或多個適當的改性劑偶合形成生物可降解、生物相容性的聚縮醛(酮)共軛體，其包括含琥珀醯胺的鍵聯。

於另一較佳體系中，供用於本發明之完全合成的生物可降解、生物相容性聚縮醛(酮)宜藉由適當起始劑與適當前驅化合物反應製備得。

例如，完全合成的聚縮醛(酮)可藉由乙烯基醚類與保護的經取代二醇類縮合而製備得。可採用其他的方法，諸如，開環聚合法，其中，方法的效率取決於取代的程度以及保護基團的龐大度。



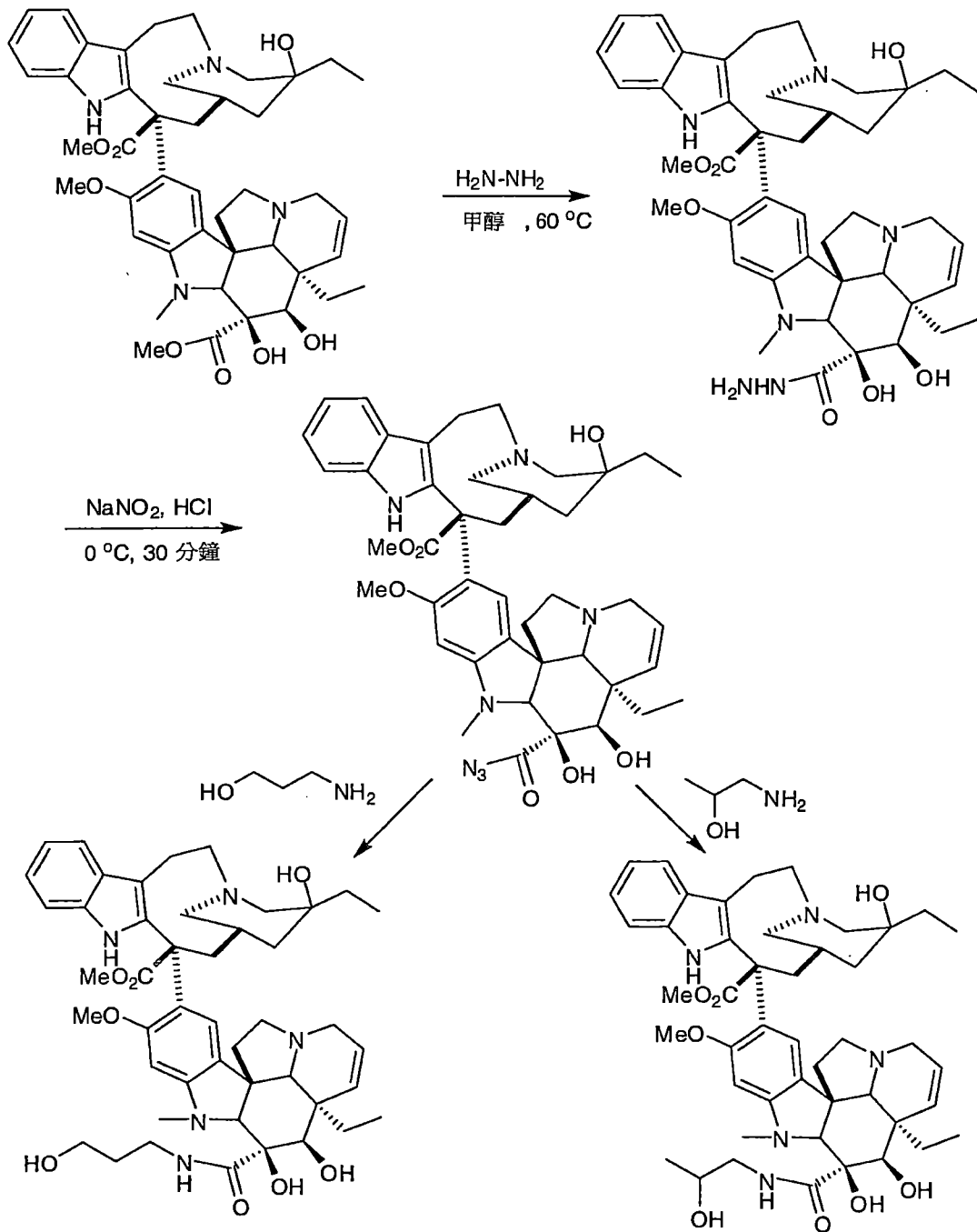
習於此藝之士可瞭解到，溶劑系統、觸媒及其他因子可加以最佳化以便得到高分子量產物。

於某些體系中，載體為 PHF。

### 藥物及藥物衍生物

於某些體系中，藥物可在共軛至聚合物載體之前進行改性。流程 1 及 2 例示對長春花生物鹼進行改性的方法。流程 3 顯示對非天然喜樹鹼衍生物進行改性的方法。流程 4 顯示奧瑞斯坦汀 F 的改性方法。有更多的改性方法記載於 US 2010/0305149。

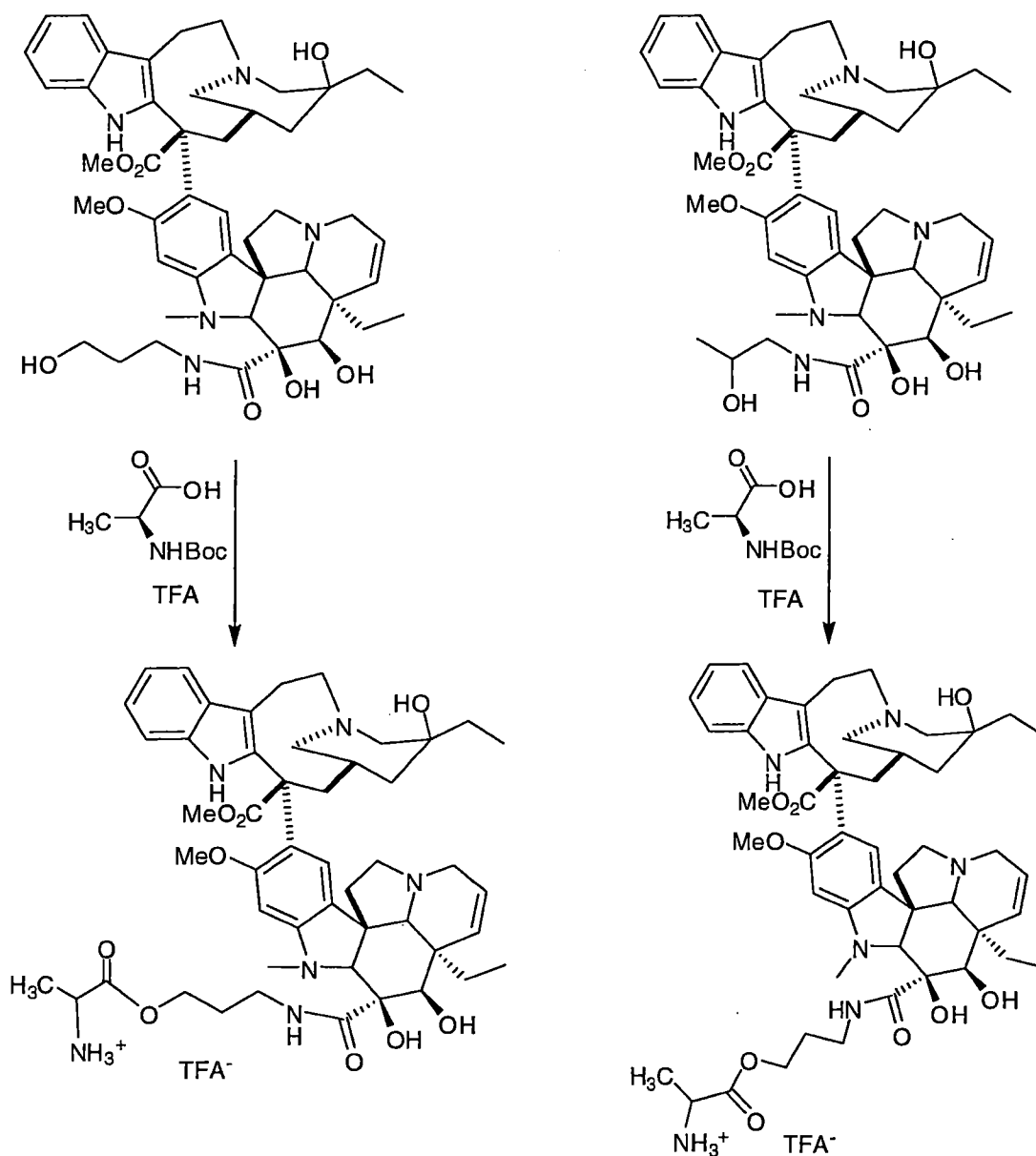
## 流程 1



長春花生物鹼之  $\text{C}_{23}$  酯與肼反應，接著用  $\text{NaNO}_2$  進行處理，產生活性的疊氮酯。疊氮酯與胺基化合物（諸如，丙醇胺或 1-胺基丙-2-醇）反應，生成帶有官能化羥基的長春花生物鹼衍生物，可使用含胺基的化合物（諸如，例如，丙胺酸或甲基丙胺酸衍生物）予以進一步衍生化，以

便與聚合物共軛（參見流程 1）。

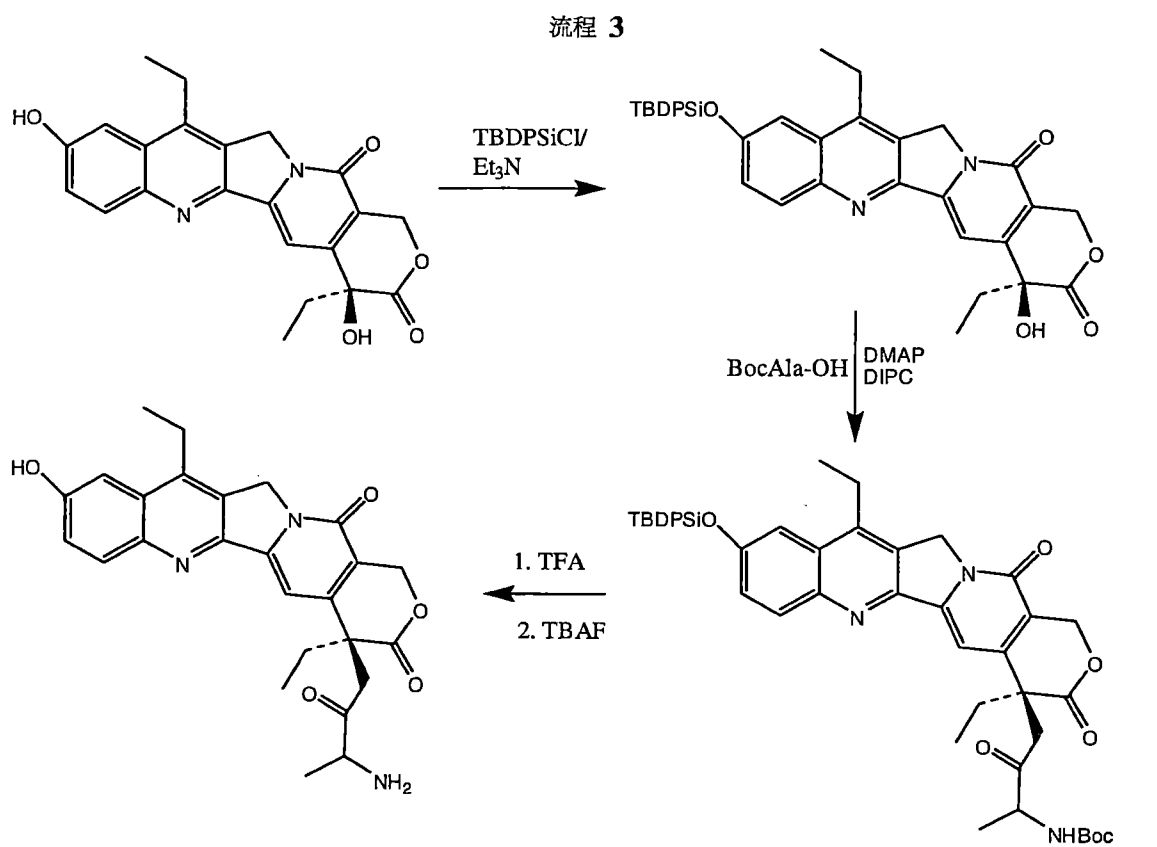
流程 2



使用含有經保護之胺基的系鏈 (tether) (諸如, 第三丁氧基酯化的胺基酸) 處理長春花生物鹼的羟基衍生物, 接著進行酯的 TFA 水解, 而得到長春花生物鹼的三氟甲磺酸酯 (流程 2)。將該長春花生物鹼共軛至官能化的

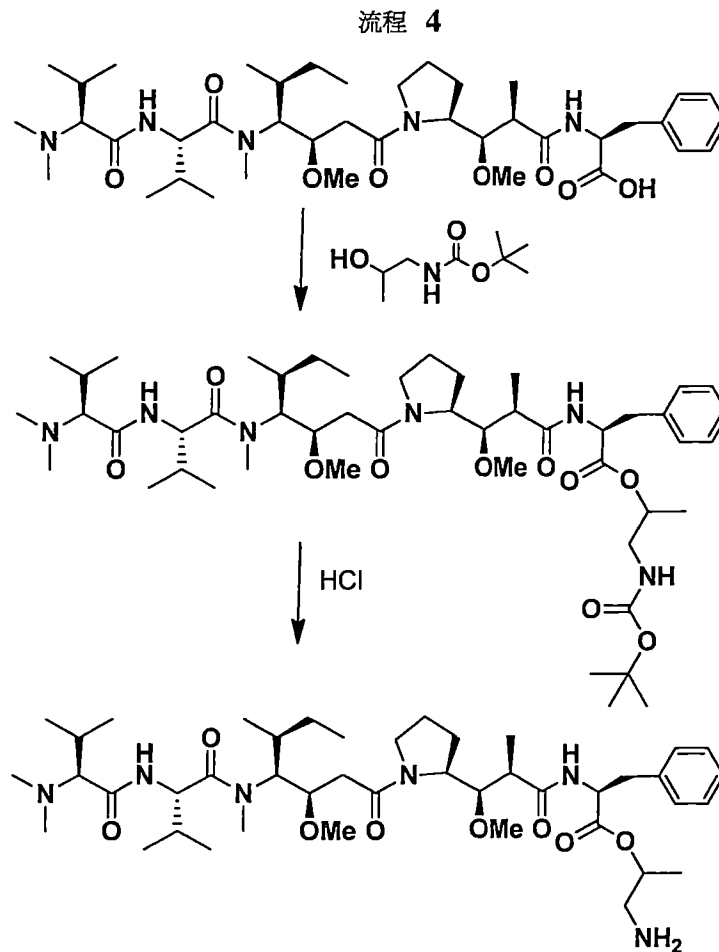


聚合物，產生藥物-聚合物共軛體，其可進一步與 PBRM 或其衍生物共軛，生成蛋白質-藥物聚合物共軛體。



非天然喜樹鹼衍生物（例如，SN38）的 10-羥基基團係藉由該衍生物與第三丁基二苯基矽烷基氯（TBDPSiCl）在三乙胺存在下反應，而被選擇性地保護。20-羥基基團可藉由採用 Saprà, P. *et al.*, Clin Cancer Res., 14: 1888-1896 (2008)所記述的程序，與第三丁基羰基-丙胺酸反應形成丙胺酸衍生物，而被保護起來。另外，可採用其他胺基酸類，諸如，甘胺酸。藉由以三氟乙酸進行處理，去除 Boc 保護基，接著使用氟化三丁基銨，將 TBDPS 保護基去除，而使一級胺去遮蔽（參見流程 3）。所得到之胺基衍生化 SN38 化合物可與官能化的聚合物共軛形成藥

物-聚合物共軛體。



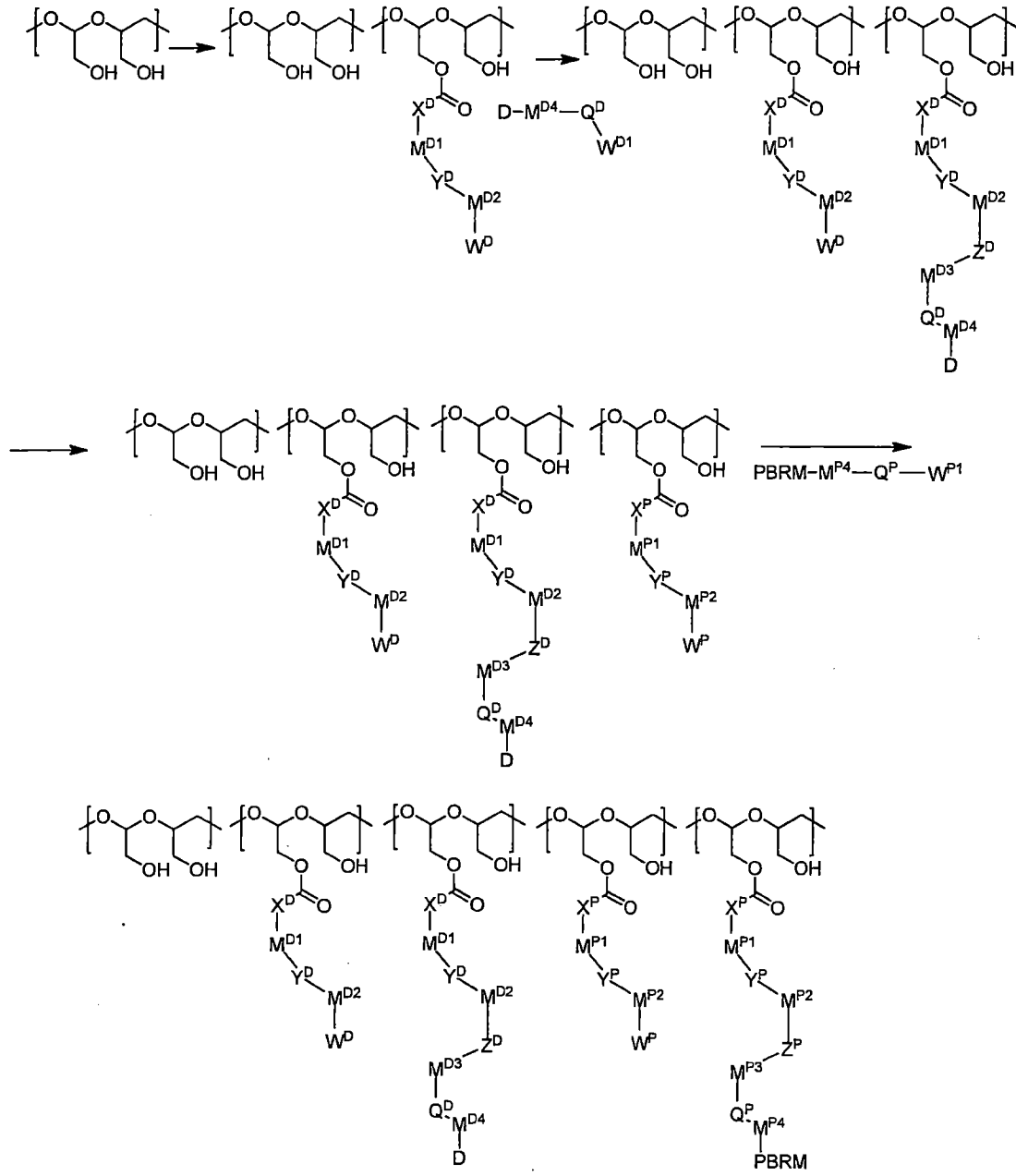
用含有經保護胺基的系鏈（諸如，第三丁氧基酯化的 2-羥基丙胺）處理奧瑞斯坦汀 F，接著對該酯進行 HCl 水解，得到奧瑞斯坦汀 F 之 2-羥丙基胺基衍生物（參見流程 4）。將奧瑞斯坦汀 F 衍生物共軛至官能化的聚合物，生成藥物-聚合物共軛體，其可進一步與 PBRM 或其衍生物共軛形成蛋白質-聚合物-藥物共軛體。

共軛體或聚合物支架

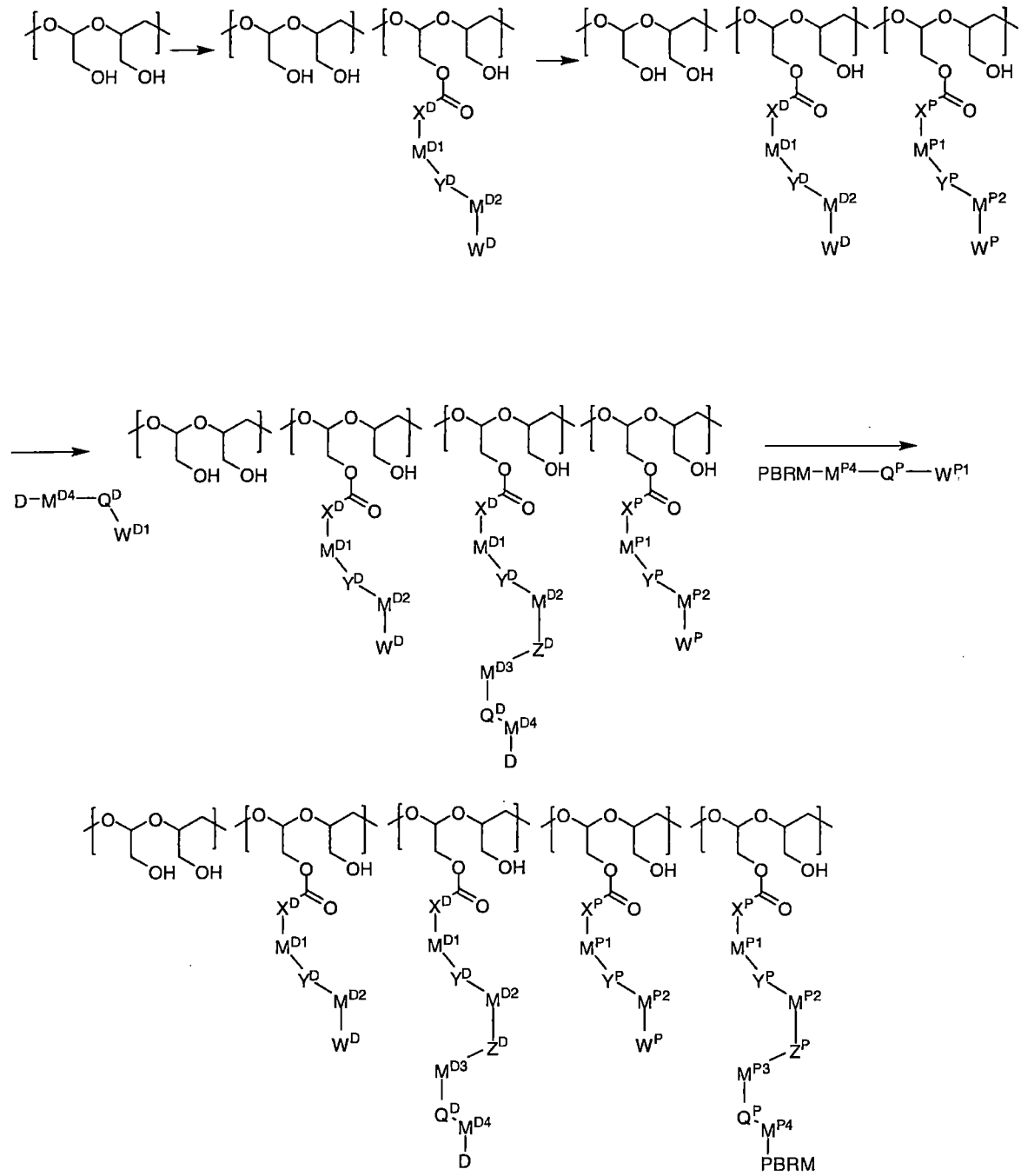
製造本發明之共軛體或聚合物支架的通用方法已記述

於前文。下面的流程 5-10 例示如何合成共軛體或聚合物  
支架。此等流程中的變數（例如， $X^D$ 、 $X^P$ 、 $L^{D1}$ 、及  $L^{P2}$   
等）具有與本文所記載者相同的定義，除非另有指明。  
 $W^{D1}$  各為能夠與  $W^D$  反應形成  $Z^D-M^{D3}$  的官能部分體，且  
 $W^{P1}$  各為能夠與  $W^P$  反應形成  $Z^P-M^{P3}$  的官能部分體，  
 $-X^D-M^{D1}-Y^D-M^{D2}-W^D$  及  $-X^P-M^{P1}-Y^P-M^{P2}-W^P$  可互異（如流  
程 5 及 5A 中）或相同（如流程 6 中）。於某些體系中，  
 $-X^P-M^{P1}-Y^P-M^{P2}-W^P$  係藉由  $-X^D-M^{D1}-Y^D-M^{D2}-W^D$  的進一步  
改性而形成的。

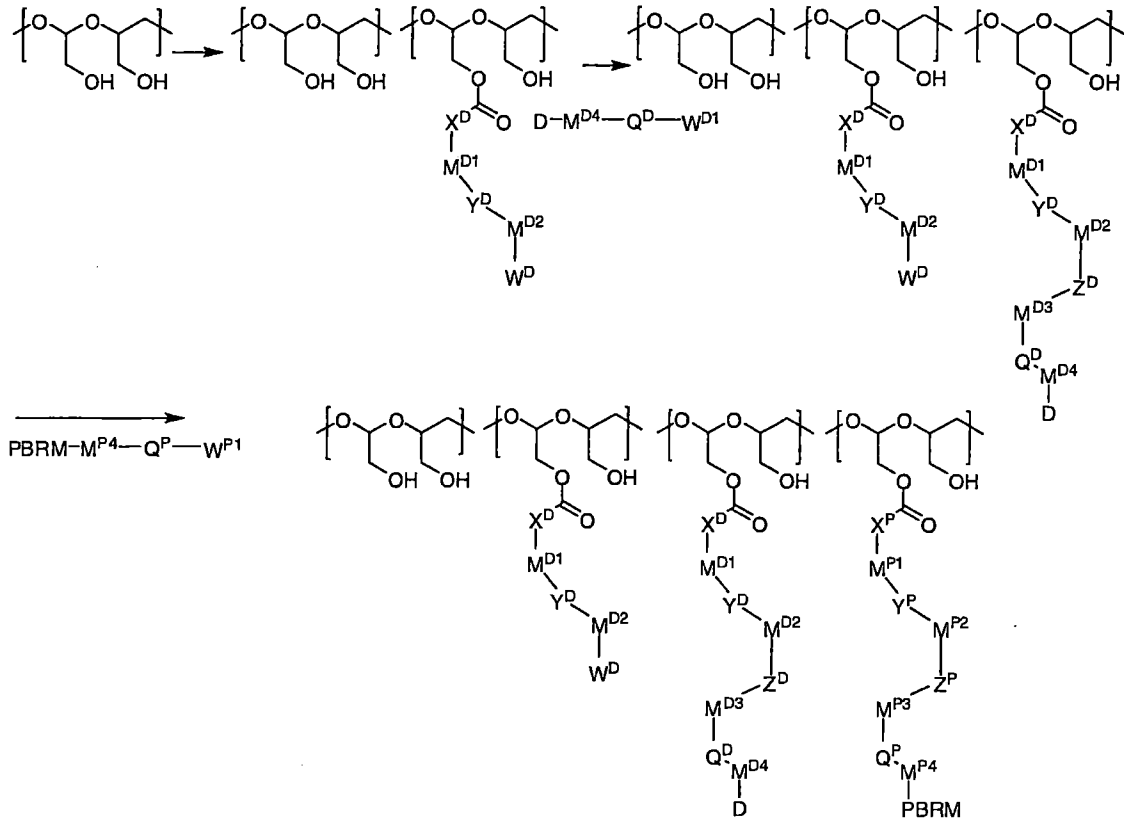
流程 5



流程 5A



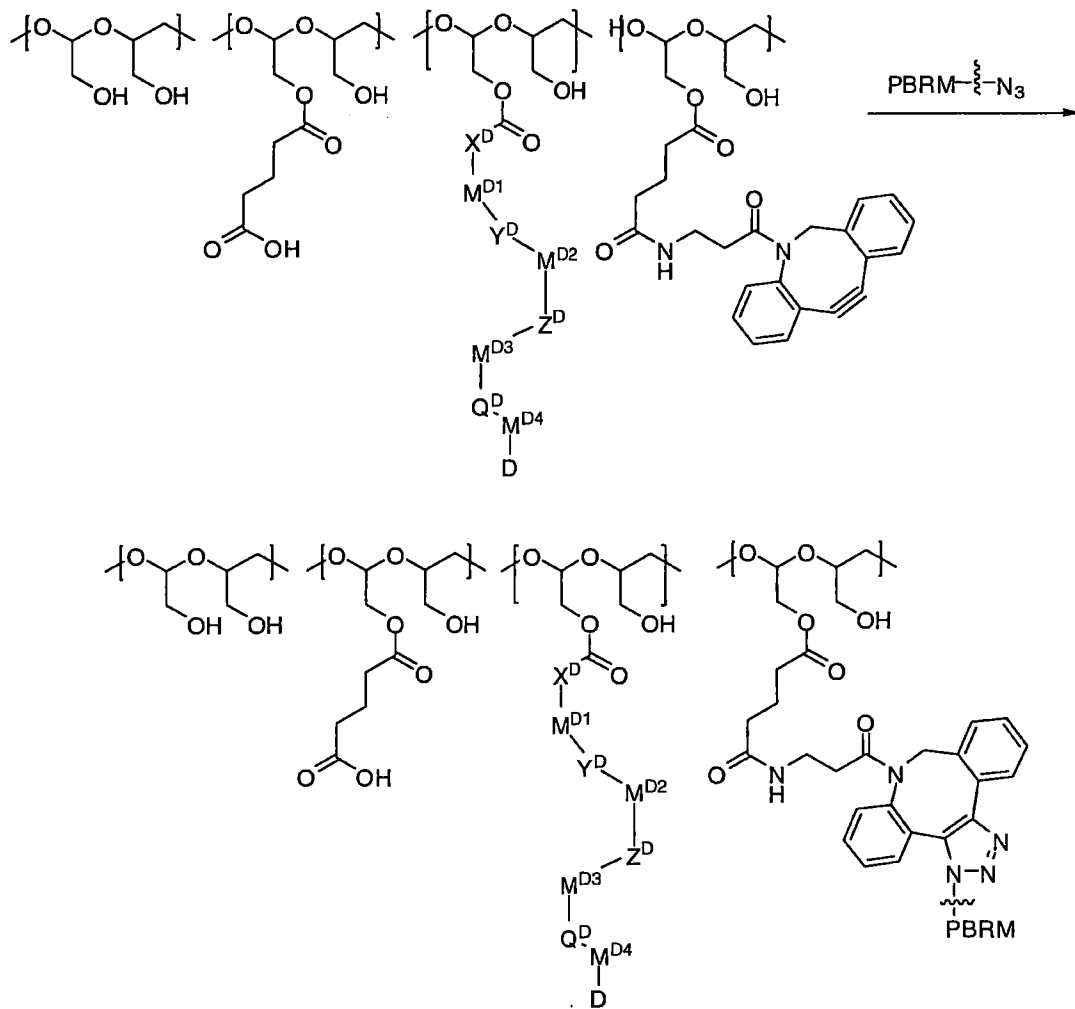
流程 6



採用蛋白質共軛的標準合成方法，包括（但不侷限於）：基於還原性胺化的反應、史氏連接法（Staudinger ligation）、脞形成法、噻啞啞形成法以及本文所敘述的方法及反應，PBRM 可連結至藥物-聚合物共軛體，而形成蛋白質-藥物-聚合物共軛體。

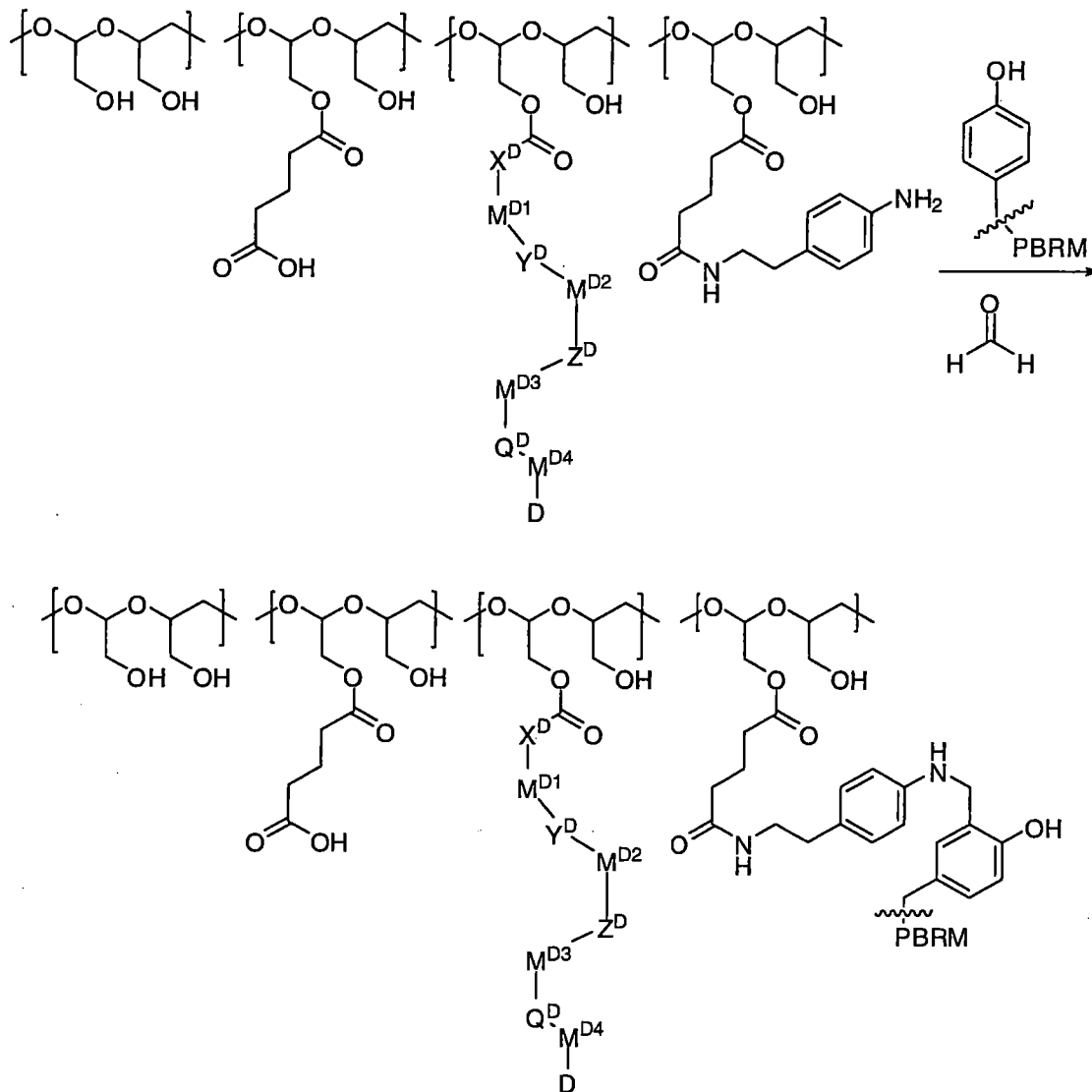
下面的流程 7 顯示 PBRM-藥物-聚合物共軛體的合成，其中，PBRM 係採用點擊化學（click chemistry），連結至藥物聚合物共軛體。

流程 7



下文的流程 8 顯示 PBRM-藥物-聚合物共軛體的合程，其中，PBRM 係藉由曼尼希反應 (Mannich reaction)，連結至藥物聚合物共軛體。

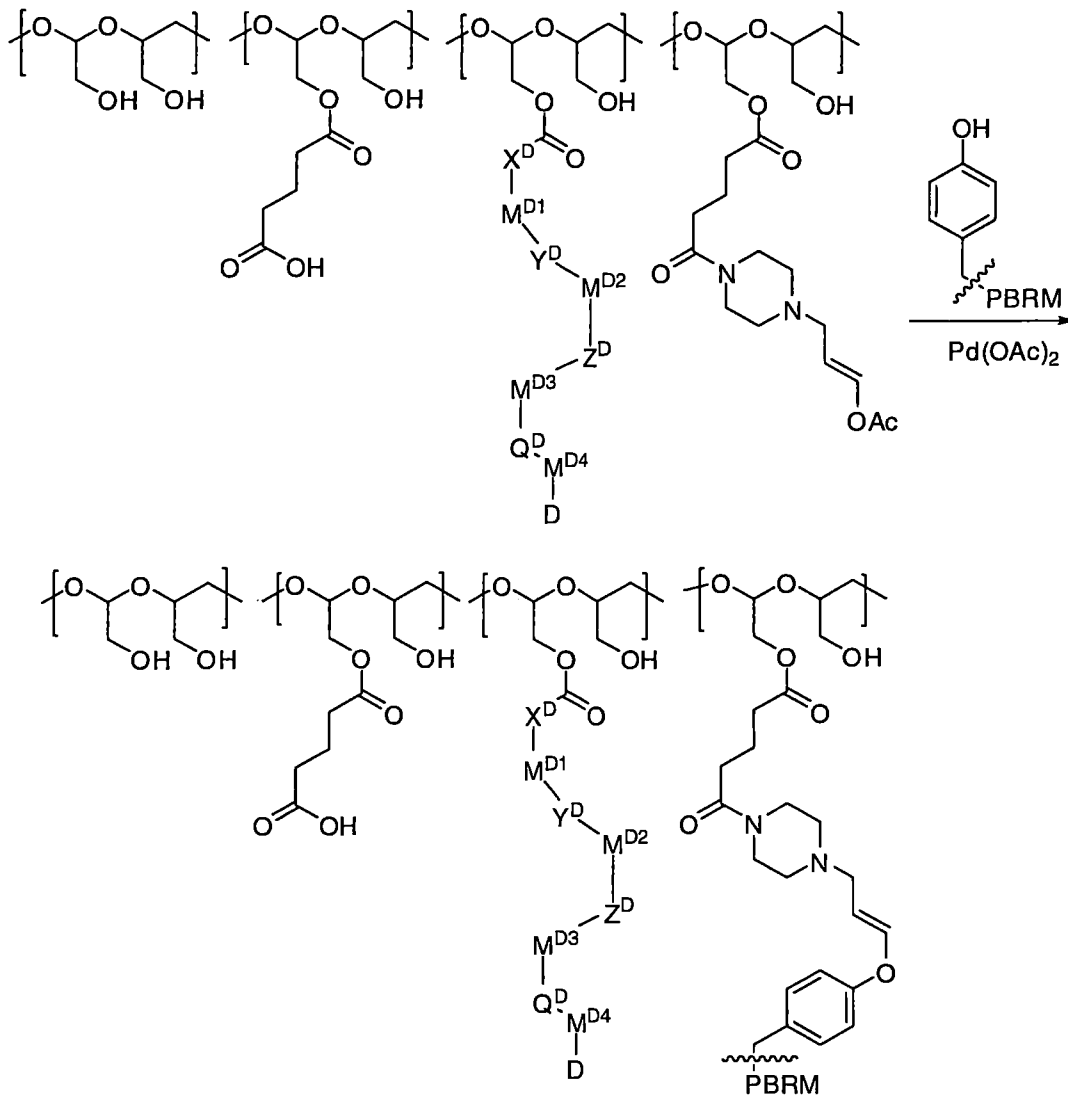
流程 8



下文的流程 9 顯示 PBRM-藥物-聚合物共軛體的合程，其中，PBRM 係藉由鈀催化的交叉偶合反應，連接至藥物聚合物共軛體。



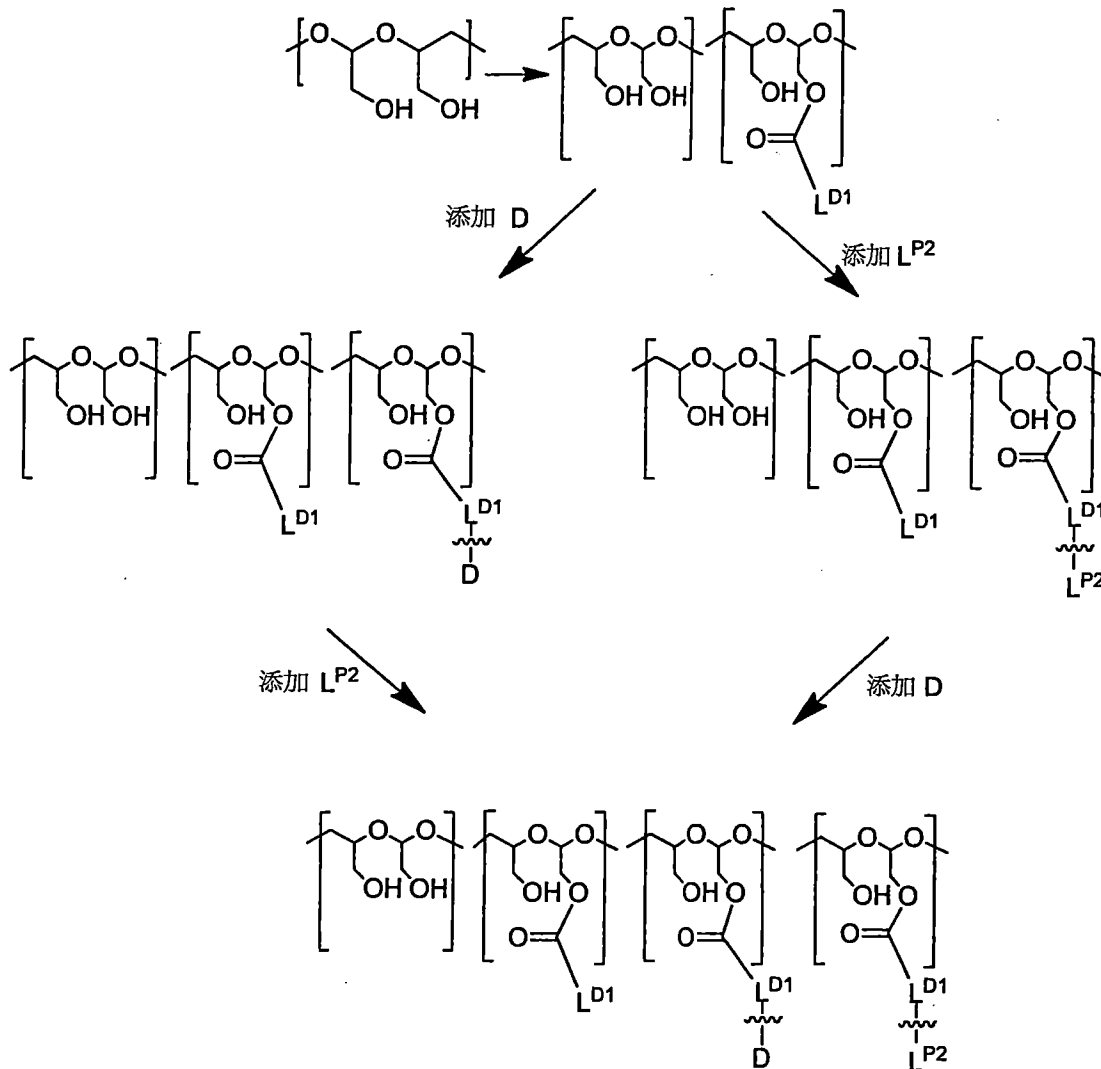
流程 9



於流程 7-9 中，波形鍵係表示 PBRM 係直接或是經由另外的部分體（諸如，烷基、環烷基、芳基等），連接至官能基改性劑。

下文的流程 10 顯示製造本發明之聚合物支架的通用合成流程。波形鍵表示  $L^{D1}$  與  $D$  或  $L^{P2}$  之間的直接或間接的連接。

流程 10



採用蛋白質共軛的標準合成方法，包括（但不侷限於）：基於還原性胺化的反應、史氏連接法（Staudinger ligation）、脞形成法、噻啞啉形成法以及本文所敘述的方法及反應，PBRM 可連結至藥物-聚合物共軛體，而形成蛋白質-藥物-聚合物共軛體。

### 藥學組成物

本發明還包括藥學組成物，其包含：於可接受載體（諸如，安定劑、緩衝劑等等）中之一或多個本文所揭示的

蛋白質-聚合物-藥物共軛體。可藉由標準的方式，投藥且導入患者，在有或無安定劑、緩衝劑等等的情況下，形成藥學組成物。投藥可為局部的（包括眼用的以及施用至黏膜（包括陰道及直腸遞送）；經肺部（例如，藉由粉末或霧劑的吸入或吹入，包括借助於噴霧器）；經氣管；經鼻；經表皮及經皮；經口或非經腸（包括：經靜脈、經動脈、經皮下、經腹膜內或經肌內注射或灌入）；或是經顱內（例如，經脊髓內或經腦室內）投藥。共軛體可配製為下列形式且以彼等形式使用：注射投藥用無菌溶液及/或懸浮液；供在注射/輸液之前復原的冷凍乾燥粉末；局部組成物；供經口投藥之片劑、囊劑、或酏劑；或是供經直腸投藥的栓劑；以及其他技藝上已知的組成物。

藥理組成物或調配物係指呈適用於投藥（例如，全身性投藥）至細胞或患者（包括，例如，人類）之形式的組成物或調配物。適當的形式部分取決於用途或進入的途徑，例如，口服、吸入、經皮、或是藉由注射/輸液。如是的形式不應制止組成物或調配物到達標靶細胞（亦即，藥物想要遞送到的細胞）。例如，注射至血管的藥理組成物應為可溶性的。其他的因素係技藝上已知的，且包括下列考量：制止組成物或調配物發揮其功效的毒性及形式。

所謂「全身性投藥」係指分佈到整個身體之後經改性聚合物在血流內的活體內全身性吸收或累積。導致全身性吸收之投藥途徑包括（但不侷限於）：經靜脈、經皮下、經腹膜內、吸入、經口、經肺內、以及經肌內。每個此等

投藥途徑將經改性的聚合物暴露於可及的病變組織。活性劑進入到循環的速率已經證實係為分子量或粒徑的函數。透過 PBRMs 的特異性，本發明之共軛體之使用可將藥物遞送定域於某些細胞內（諸如，癌細胞）。

「藥學上可接受之調配物」係指可使共軛體有效分佈於最適合於彼等之所期望活性的物理部位。於一體系中，有效遞送係於網狀內皮系統的清除或脫靶結合（其可造成功效降低或毒性）產生之前發生。適合與共軛體一起調配之藥劑的非設限範例包括：P-醣蛋白抑制劑（諸如，Pluronic P85），其可增強活性劑的進入 CNS；生物可降解聚合物，諸如，供腦內移植後緩釋的聚（DL-乳酸交酯-乙醇酸交酯）共聚物微球；以及負載的奈米粒子，諸如，由聚氰基丙烯酸丁酯所製成的者，彼等可遞送活性劑穿越血腦障壁且可改變神經吸收機制。

本文還包括為了儲存或投藥所製備的藥學組成物，其包括：在藥學上可接受之載體或稀釋劑內的藥學上有效量的期望共軛體。供治療用途之可接受的載體、稀釋劑、及/或賦形劑係藥學技藝上已知者。例如，可提供的有：緩衝劑、防腐劑、增積劑、分散劑、安定劑、染料。此外，還可使用抗氧化劑及懸浮劑。適當載體、稀釋劑及/或賦形劑的例子包括（但不侷限於）：（1）杜氏磷酸緩衝鹽水（Dulbecco's phosphate buffered saline），pH 約 6.5，其含有約 1 mg/ml 至 25 mg/ml 人類血清白蛋白；（2）0.9% 鹽水（0.9 重量/體積%之氯化鈉）；以及 5%（重

量 / 體積 ) 葡萄糖。

本文所用之「藥學上有效量」係指藥劑治療、改善、或預防已確認疾病或病況，或是呈現出可偵測得之治療或抑制效果的用量。效果可藉由技藝上已知的任何分析方法偵測得。對於患者之精確的有效量係取決於：患者的體重、身高及健康狀況；病況的本質及程度；以及選擇用來投藥之治療劑或治療劑組合。對於某一既定狀況的藥學上有效量可藉由在臨床醫生之技術及判斷範圍內的例行實驗，來測定。於一較佳態樣中，疾病或病況可經由基因靜默作用來治療。

對於任何共軛體而言，藥學上有效量最初可於細胞培養分析（例如，贅生細胞者）、或動物模式（通常為大鼠、小鼠、兔、狗、或豬）估計。該動物模式亦可用來決定適當濃度範圍及投藥途徑。然後，如是資訊可用來測定人類投藥的有用劑量及途徑。藉由標準藥學程序，可於細胞培養物或實驗動物體內，測定出治療 / 預防功效及毒性，例如， $ED_{50}$ （在 50% 群體內治療有效的劑量）以及  $LD_{50}$ （對於 50% 群體而言係致命的劑量）。毒性及治療功效之間的劑量比為治療指數，且其可表示為  $LD_{50} / ED_{50}$  比。呈現出大治療指數的藥學組成物係較佳者。可在此範圍內變動之劑量係取決於所採用的劑型、病患的敏感度、以及投藥途徑。

於一體系中，共軛體可調配供藉由注射的非經腸投藥之用，包括使用習用的導管插入技術或輸液。注射用的調

配物可呈單位劑量形式，例如，與添加的防腐劑一起裝在於安瓿或多劑量容器內。共軛體可以於無菌介質內的形式經腸投藥。視賦形劑及所使用的濃度而定，共軛體可懸浮於或溶解於賦形劑內。有利的是，佐劑，諸如，局部麻醉劑、防腐劑、及緩衝劑可溶解於賦形劑中。本文所用的「非經腸」一詞包括：經皮的、皮下的、血管內的（例如，靜脈內的）、肌下的、或氣管內注射或輸液技術等等。此外，本發明還提供了一藥學調配物，其包含共軛體及藥學上可接受的載體。有一或多個共軛體可與一或多個無毒性藥學上可接受載體及 / 或稀釋劑及 / 或佐劑，以及視需要，其他活性成分組合。

無菌的注射用製劑亦可為在無毒性、非經腸投藥可接受的稀釋劑或溶劑內的無菌溶液或懸浮液，例如，於 1,3-丁二醇內的溶液形式。在可接受的賦形劑及溶劑中，可採用的有水、林格氏溶液、及等滲的氯化鈉溶液。此外，無菌、非揮發性油類慣用作為溶劑或懸浮介質。就此目的而言，可採用無刺激的非揮發性油類，包括合成的單-或雙甘油酯類。此外，脂肪酸類，諸如，油酸，可用於製備注射用製劑。

本文所記述之共軛體及組成物可以適合的形式投藥，宜為非經腸投藥，更佳為靜脈內投藥。就非經腸投藥而言，共軛體或組成物可為水性或非水性無菌溶液、懸浮液或乳液。丙二醇、植物油類及可注射的有機酯類（諸如，油酸乙酯）可用作為溶劑或賦形劑。該組成物亦可含有佐劑

、乳化劑或分散劑。

等級在於約 0.01 mg 至約 140 mg / kg (體重) / 天之劑量水平可用於治療前文所指出的病況 (每一患者約 0.05 mg 至約 7 g / 天)。於某些體系中，投藥給病患的劑量係約 0.01 mg / kg (患者體重) 至約 100 mg / kg (患者體重)。於某些體系中，投藥給病患的劑量係約 0.01 mg / kg (患者體重) 至約 15 mg / kg (患者體重)。於某些體系中，投藥給病患的劑量係約 0.1 mg / kg (患者體重) 至約 15 mg / kg (患者體重)。於某些體系中，投藥給病患的劑量係約 0.1 mg / kg (患者體重) 至約 20 mg / kg (患者體重)。於某些體系中，投藥的劑量係約 0.1 mg / kg (患者體重) 至約 5 mg / kg (患者體重)，或約 0.1 mg / kg (患者體重) 至約 10 mg / kg (患者體重)。於某些體系中，投藥的劑量係約 1 mg / kg (患者體重) 至約 15 mg / kg (患者體重)。於某些體系中，投藥的劑量係約 1 mg / kg (患者體重) 至約 10 mg / kg (患者體重)。可與載體物質合併以產生單劑量形式之共軛體的量係根據受治療之主體及特定的投藥模式而變動。劑量單位劑型通常可含有約 0.01 mg 至約 100 mg；約 0.01 mg 至約 75 mg；或是約 0.01 mg 至約 50 mg；或約 0.01 mg 至約 25 mg 之共軛體。

就靜脈內投藥而言，劑量水平可包含約 0.01 至約 200 mg / kg (動物體重) 之共軛體。於一態樣中，組成物可包括約 1 至約 100 mg / kg (動物體重) 之共軛體。於另

一態樣中，所投藥的化合物量係在約 0.1 至約 25 mg / kg (體重) 範圍內。

於某些體系中，共軛體係如下所述進行投藥。共軛體可以每天靜脈推注的方式，給藥 5 天，或是以連續輸液的方式，給藥 5 天，進行為期 5 天的每天給藥。

另外，共軛體亦可每星期投藥一次，為期 6 星期或更長。另一替代方案是，共軛體可每二或三星期投藥一次。單次推注劑量可以在約 50 至約 400 ml 生理食鹽水內的形式給藥，其中可添加約 5 至約 10 人類血清白蛋白。在每 24 小時期間，連續輸液可以在約 250 至約 500 ml 生理食鹽水內的形式給藥，其中可添加約 25 至約 50 ml 生理食鹽水。

於某些體系中，在治療後約一星期至四星期，病患可接受第二次的療程。有關投藥途徑、賦形劑、稀釋劑、劑量、及時間的特定臨床計畫可由熟練的技工來決定，若臨床狀況認可的話。

可瞭解到，對於特定患者之特別劑量水平係決定於各種因素，包括：特定共軛體的活性、年齡、體重、一般性的健康狀況、性別、飲食、投藥時間、投藥途徑、以及排泄速率、與其他活性劑的組合、以及進行治療之特定疾病的嚴重性。

對於非人類之動物的投藥而言，共軛體亦可添加至動物的飼料或飲用水。方便的是，將動物飼料及飲用水調配成動物可隨著其飲食攝取治療適當量之共軛體的形式。亦



為方便的是，將共軛體呈現為預混物的形式，供添加至飼料或飲用水中。

共軛體亦可與其他治療化合物併用投藥給患者，以增加整體的治療效果。使用多個化合物來治療一徵兆，可增加有利的功效，同時降低副作用的出現。於某些體系中，共軛體可與化學治療劑併用，諸如揭示於美國專利案號 7,303,749 者。於其他體系中，該化學治療劑包括（但不侷限於）：來曲唑（letrozole）、益樂鉑（oxaliplatin）、克癌易（docetaxel）、5-FU、拉帕替尼（lapatinib）、卡陪他濱（capecitabine）、若克瘤（leucovorin）、得舒緩（erlotinib）、帕妥珠單抗、貝伐單抗、及吉西他濱（gemcitabine）。

本發明亦提供藥學套組，其包含一或多個容器，內裝有一或多個本發明之共軛體及 / 或組成物，包括一或多個化學治療劑。如是之套組亦可包括，例如，其他化合物及 / 或組成物、供投藥化合物及 / 或組成物的裝置、以及以管理製造廠商、藥品或生物產物之使用及販售之政府機關所規定的形式書寫的使用說明書。

## 使用方法

### 治療方法

於本發明之某些較佳體系中，本發明之蛋白質-聚合物-藥物共軛體係用於治療動物（宜為哺乳動物，最佳為人類且包括男性、女性、嬰兒、兒童及成人）的方法。於

一體系中，本發明之共軛體可用於治療動物的方法，其包含：將本發明之生物可降解、生物相容性共軛體投藥給動物。例如，根據本發明之共軛體可以可溶性線性聚合物、共聚物、共軛體、膠體、粒子、凝膠、固體物、纖維、薄膜等形式進行投藥。本發明之生物可降解、生物相容性共軛體可用於控制藥物緩釋系統、低侵入式外科方法等等，作為藥物載體及藥物載體組份。藥學調配物可為可注射的、可植入的等等。

於又另一態樣中，本發明提供治療有所需之患者的疾病或病症的方法，其包含：將有效量之至少一個本發明的共軛體投藥給患者；其中，該共軛體在生物降解時，釋離出一或多個治療劑。

於另一體系中，共軛體係活體外、活體內、及 / 或間接生體外投藥，以治療患者及 / 或調制選定細胞群體（包括，例如，癌）的生長。於某些體系中，可用共軛體治療之特定種類癌包括（但不侷限於）：（1）實性瘤，包括（但不侷限於）：纖維肉瘤、黏液肉瘤、脂肪肉瘤、軟骨肉瘤、骨原性肉瘤、脊索瘤、血管肉瘤、內皮細胞肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴管內皮細胞肉瘤、滑液膜瘤、中皮瘤、依紋氏肉瘤、平滑肌肉瘤、橫紋肌肉瘤、結腸癌、大腸直腸癌、腎臟癌、胰臟癌、骨癌、乳癌、卵巢癌、前列腺癌、食道癌、胃癌、口腔癌、鼻癌、喉癌、鱗狀細胞癌、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳突癌、乳突狀腺癌、囊腺癌、髓質癌、支氣管癌、腎細胞癌、肝癌、膽管

癌、絨毛膜癌、精原細胞瘤、胚胎性癌、威爾姆氏腫瘤（Wilms' tumor）、子宮頸癌、子宮癌、睪丸癌、小細胞肺癌、膀胱癌、肺癌、上皮癌、神經膠質瘤、神經膠質母細胞瘤、多形性星狀細胞瘤、神經管胚細胞瘤、顱咽管瘤、室管膜瘤、松果體瘤、血管母細胞瘤、聽神經瘤、寡樹突神經膠細胞瘤、腦脊髓膜瘤、皮膚癌、黑色素瘤、神經胚細胞瘤、以及視網膜母細胞瘤；（2）血源性癌，包括（但不侷限於）：急性淋巴性白血病（「ALL」）、急性淋巴性 B-細胞白血病、急性淋巴性 T-細胞白血病、急性骨髓胚細胞性白血病（「AML」）、急性前骨髓細胞性白血病（「APL」）、急性單核球胚細胞性白血病、急性紅血球性白血病、急性巨核胚細胞性白血病、急性骨髓單核細胞性白血病、急性非淋巴性白血病、急性未分化性白血病、慢性骨髓性白血病（「CML」）、慢性淋巴性白血病（「CLL」）、毛細胞白血病、多發性骨髓瘤、急性及慢性白血病（例如，淋巴性骨髓性以及淋巴細胞性骨髓細胞性白血病）；以及（3）淋巴瘤，諸如，霍奇金氏病、非霍奇金氏淋巴瘤、多發性骨髓瘤、瓦登史東母巨球蛋白血症（Waldenstrom's macroglobulinemia）、重鏈病、及真性紅血球增多症。

於另一體系中，共軛體可活體外、活體內及 / 或間接生體外投藥，以治療自動免疫疾病，諸如，全身性狼瘡、風濕性關節炎、牛皮癬、及多發性硬化；移植物排斥反應，諸如，腎移植排斥、肝臟移植排斥、肺移植排斥、心臟

移植排斥、以及骨髓移植排斥；移植物對抗宿主疾病；病毒感染，諸如，CMV 感染、HIV 感染、以及 AIDS；以及寄生蟲感染，諸如，梨形鞭毛蟲症、變形蟲症、血吸蟲症等等。

於某些體系中，共軛體亦可用於製造可用於治療或和緩病症（諸如，以細胞異常生長為特徵者，例如，癌症）的藥劑。

於某體系中，治療劑係局部地遞送至特定的標靶細胞、組織、或器官。

於某些體系中，在實施本發明之方法時，共軛體還可包含診斷標籤或與其結合。於某些例示的體系中，該診斷標籤係選自：用於  $\gamma$  閃爍攝影術及 PET 之放射醫藥性或放射性的同位素；用於核磁共振造影術（MRI）之對比劑；用於電腦斷層攝影術的對比劑；用於 X 光影像分析法（X-ray imaging method）的對比劑；用於超音波診斷方法的試劑；用於中子活化法的試劑；可反射、散射或影響 X 光、超音波、無線電波、及微波的部分體、以及螢光團。於某些例示的體系中，共軛體在活體內進一步受到監測。

診斷標籤的例子包括（但不侷限於）：用於  $\gamma$  閃爍攝影術及 PET 之放射醫藥性或放射性同位素；用於核磁共振造影術（MRI）的對比劑（例如，順磁原子及超順磁奈米結晶）；用於電腦斷層攝影術的對比劑、用於 X 光影像分析方法的對比劑；用於超音波診斷方法的試劑；用於

中子活化法的試劑；以及可反射、散射或影響 X 光、超音波、無線電波、及微波的部分體、以及各種光學程序中螢光團等等。診斷的放射醫藥包括： $\gamma$ 發光的放射核種，例如，銻-111、鎳-99m、以及碘-131 等等。用於 MRI（核磁共振造影術）的對比劑包括：磁性化合物，例如，順磁離子、鐵、鎂、釷、釷、有機順磁部分體以及超順磁性、鐵磁性及反鐵磁性化合物，例如，氧化鐵膠體、肥粒鐵膠體等等。用於電腦斷層攝影術及其他基於 X 光的影像分析方法的對比劑包括：吸收 X 光的化合物，例如，碘、鋇等等。用於基於超音波之方法的對比劑包括：可吸收、反射及散射超音波的化合物，例如，乳液、晶體、氣泡等等。還有其他的例子包括：可用於中子活化法的物質，諸如，硼及釷。此外，可採用可反射、折射、散射、或是影響 X 光、超音波、無線電波、微波及其他可用於診斷程序之光線的標籤。可將螢光標籤用於光成像。於某些體系中，改性劑包含順磁離子或基團。

於另外的態樣中，本發明提供一種治療患者之疾病或病症的方法，其包含：製備至少一個本發明之共軛體的水性調配物並且非經腸地將該調配物注射至患者。

於另一態樣中，本發明提供一種治療患者之疾病或病症的方法，其包含：製備包含至少一個本發明之共軛體的植入物，並且將該植入物植入患者。於某些例示的體系中，該植入物係生物可降解的凝膠基質。

於另一態樣中，本發明提供一種治療有所需之動物的

方法，其包含：投藥根據前述方法之共軛體。

於另外的態樣中，本發明提供一種引出動物之免疫反應的方法，其包含：投藥如前述方法中的共軛體。

於另一態樣中，本發明提供一種診斷動物之疾病的方法，其包含下列步驟：

投藥如前述方法中的共軛體，其中，該共軛體包含可檢測的分子；以及

對該可檢測的分子進行檢測。

於某些例示的體系中，該對可檢測分子進行檢測的步驟係非侵入性地進行。於某些例示的體系中，該對可檢測分子進行檢測的步驟係使用適當的成像裝置來進行的。

於一體系中，治療動物的方法包含：將本發明之生物可降解、生物相容性之共軛體以去除腫瘤或生長所造成之傷口的外科敷料包形式，投藥給動物。該生物可降解、生物相容性共軛體敷料包在復原期間，將取代腫瘤的部位且隨著傷口的癒合，降解且散逸。

於某些體系中，共軛體係與診斷標籤結合用於活體內監測。

前文所記述的共軛體可用於動物的治療性、預防性、及分析性（診斷性）治療。一般而言，共軛體擬供非經腸投藥，但是在有些情況下可藉由其他途徑來投藥。

於一體系中，可溶性或膠體狀共軛體係經靜脈內投藥。於另一體系中，可溶性或膠體狀共軛體係經由局部（例如，皮下、肌內）注射來投藥。於另外的體系中，固體的

共軛體（例如，粒子、植入物、藥物遞送系統）係經由植入或注射來投藥。

於另外的體系中，包含可檢測之標籤的共軛體係投藥供研究標籤於動物體內的分佈型及動力學。

於某些體系中，本文所揭示之任何一或多個共軛體可用於實施前文所述的任何方法。於某些例示的體系中，共軛體為曲妥珠單抗-PHF-、利妥昔單抗-PHF-或LHRH-PHF-藥物共軛體。

在整過說明書中，當組成物被描述為具有、包括、或包含特定組份時，可想到該組成物亦係實質上由所記載的組份所組成，或是由所記載的組份所組成。同樣地，當方法或程序被描述為具有、包括、或包含特定程序步驟時，該程序亦係實質上由所記述的程序步驟所組成，或由所記述的程序步驟所組成。此外，應該可理解到，步驟的順序或是執行某些動作的順序並不重要，只要本發明仍然可操作即可。再者，二或多個步驟或動作可同時進行。

本發明之合成程序可耐受種類廣泛的官能基團；因此，可採用各種經取代的起始物。該程序通常係於整過程序的終點或接近終點時，提供所要的最終產物，雖然，在某些情況下，理想的是將該化合物進一步轉化為其藥學上可接受的鹽類、酯類或前藥。

用於本發明之共軛體的藥物化合物可依各種方式，使用市售的起始物、文獻上已知的化合物、或是由容易製備得的中間物，藉由採用標準的合成方法及習於此藝之士以

知或習於此藝之士參照本文的教示明顯可得知的方法及程序，而製備得。供製備有機分子及官能基團轉換與操作的標準合成方法及程序，可由相關的科學文獻或由此領域的標準教科書得知。古典教科書，諸如 Smith, M. B., March, J., *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5<sup>th</sup> edition, John Wiley & Sons: New York, 2001；以及 Greene, T. W., Wuts, P.G.M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3<sup>rd</sup> edition, John Wiley & Sons: New York, 1999（併入本文為參考）係有用的且為此技藝之士已知之獲得認可的有機合成參考書，雖然不限於任何一或數個來源之意圖。下面有關合成方法的敘述係設計來說明而非限制供製備本發明之化合物的通用程序。

本發明之共軛體以及包括於其中的藥物化合物可便利地藉由習於此藝之士所熟習的各種方法製備得。帶有本文所記載之各個通式的本發明共軛體或化合物可根據下文的程序，由市售的起始物或使用文獻上的程序可製備得的起始物，製備得。此等程序表示本發明之代表性共軛體的製備。

藉由前文所述方法設計、選擇及 / 或最佳化之共軛體一旦製造出後，可藉由習於此藝之士已知的各種分析法，進行特性化，以判定該共軛體是否具生物活性。例如，藉由習用的分析方法（包括但不侷限於下文所記載的分析方法），將共軛體特性化，以判定彼等是否具有預期的活性



、結合活性及 / 或結合特異性。

此外，可採用高處理量的篩選來加速使用如式分析法的分析。因此，使用技藝上已知的技術，對本文所記載之共軛體分子的活性進行快速篩選係可能的。執行高處理量篩選的一般方法係記載於，例如，Devlin (1998) High Throughput Screening, Marcel Dekker；以及美國專利案號 5,763,263。高處理量分析可使用一或多種不同的分析技術，包括（但不侷限於）下文所記述者。

本文所引用之所有出版物及專利文件皆併入本文為參考，就如同如是出版物或文件係特定且個別地併入本文為參考。出版物及專利文件的引用沒有打算承認任何一者為相關的先前技藝，亦不構成任何對於彼等之內容或日期的承認。本發明既已透過書寫的說明書加以說明，習於此藝之士可認識到，本發明可以各種體系加以實施且前述的說明以及下列的實施例係供例示之目的，而非對下文的申請專利範圍加以設限。

### 【實施方式】

本文所敘述的共軛體可藉由前文一般性概述的流程以及下面實施例所記載的方法，製備得。下文之某些實施例中所用到的「含量」一詞係指經預定部分體（諸如，連結子、藥物分子、或 PBRM）所取代之聚合物單元的莫耳分率，除非另有指示。

## 縮寫

下列縮寫係用於後續反應流程及合成實施例。該清單並不意謂為申請案中所使用之縮寫的全包清單，因為習於有機合成技藝之士容易瞭解之其他標準縮寫亦可用於合成流程及實施例中。

Adoa	8-胺基-3,6-二氧雜-辛酸
AZD 8330	2-[ ( 2-氟基-4-碘苯基 ) 胺基 ]-1,6-二氫-N-( 2-羥基乙氧基 ) -1,5-二甲基-6-酮基-3-吡啶甲醯胺
BOC	第三丁氧羰基
DIC	N,N'-二異丙基碳二亞胺
DIEA	N,N-二異丙基乙胺
DCM	二氯甲烷
DMA	二甲基乙醯胺
DMF	二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞砜
DTT	( 2S,3S ) -1,4-二氫硫基丁烷-2,3-二醇
EDC	1-乙基-3-[3-二甲基胺基丙基]碳二亞胺氫氯化物
GA	戊二酸
HATU	六磷酸 2-( 1H-7-氮雜苯並三唑-1-基 ) -1,1,3,3-四甲基脲鹽
HOBt	羥基苯並三唑
HPLC	高效能液相層析法

HPSEC	高效能粒徑篩析層析法
HPV	羥丙基長春花鹼醯胺
2HPV	2-羥丙基長春花鹼醯胺
MCC	( <i>N</i> -順丁烯二醯亞胺基甲基) 1,4-環己基胺 甲酸酯
M-(PEG) <sub>12</sub>	<i>N</i> -順丁烯二醯亞胺基-PEG <sub>12</sub> -丙醯胺
MWCO	截留分子量
NHS	1-羥基吡咯啉-2,5-二酮
NMP	<i>N</i> -甲基-2-吡咯啉酮
PBS	磷酸鹽緩重的鹽水，0.9%氯化鈉
PHF	聚(1-羥甲基乙烯羥甲基甲醛)，或 FLEXIMER <sup>®</sup>
PI-103	3-[4-(4-嗎福啉基)吡啶並[3',2':4,5]呋喃 並[3,2- <i>d</i> ]嘧啶-2-基]-酚
RP-HPLC	逆相高效能液相層析法
SATA	<i>N</i> -琥珀醯亞胺基-S-乙醯基硫乙酸酯
SEC	粒徑篩析層析法
SMCC	琥珀醯亞胺基-4-( <i>N</i> -順丁烯二醯亞胺基甲 基)環己烷-1-甲酸酯
SM(PEG) <sub>12</sub>	琥珀醯亞胺基-( [ <i>N</i> -順丁烯二醯亞胺基丙 醯胺]-PEG <sub>12</sub> )-酯
-SS-	表示共價鍵結的雙硫基團
SSPy	2-(吡啶-2-基二巯基)
TCEP	參[2-羧乙基]膦

TEA            三乙胺  
TFA            三氟乙酸

#### 一般性資料

肽 EC-1-Adoa-NH<sub>2</sub> 及 LTVSPNY-Adoa-NH<sub>2</sub> 係購自 Creosalus, Louisville, Kentucky。

連結子 M-(PEG)<sub>12</sub>-NHS 及 S-乙醯基-(PEG)<sub>12</sub>-NHS 酯係購自 Quanta Biodesign, Powell, Ohio。

HPLC 純化係於 Phenomenex Gemini 5 μm 110 Å, 250×10 mm, 5 微米, 半製備管柱上進行, 使用下列溶劑系統: 溶劑 A: 水 (0.1% TFA); 溶劑 B: CH<sub>3</sub>CN (0.1% TFA)。

共軛體的 HPV 含量係藉由 LC / MS / MS 或 HPLC 測定得的。

共軛體的蛋白質含量係於 280 nm 下, 藉由分光光度法測得的。

-SSPy 共軛體內的二硫化物含量係於吡啶甘肽釋離後 (10 mM DTT, 10 分鐘, 周溫下), 在 340 nm 下, 藉由分光光度法測得的。

共軛體內的 SN38 含量係於 370 nm 下, 藉由分光光度法測得的。

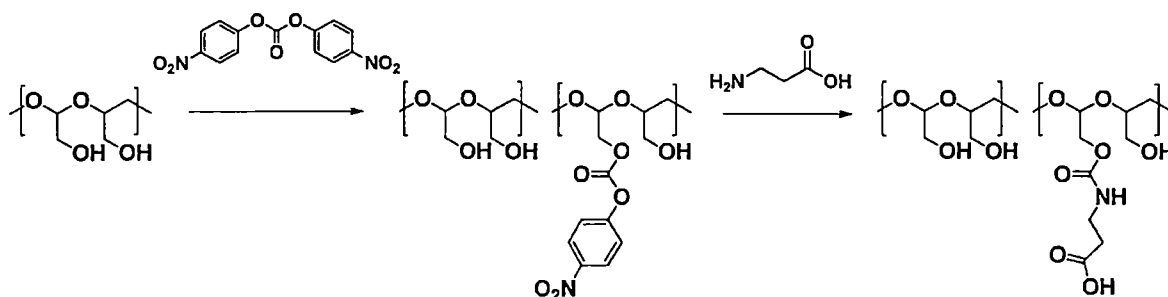
共軛體的分子量係藉由 SEC, 以多醣類或蛋白質作為分子量標準, 而測得的。

藉由廣泛的濃縮過濾法, 自剩餘的未反應藥物聚合物

共軛體中單離出 PBRM-藥物聚合物共軛體。視需要，可進行藉助於粒徑篩析層析法之額外的純化，以去除任何聚集的 PBRM-藥物聚合物共軛體。一般而言，PBRM-藥物聚合物共軛體通常含有 <5% 的聚集 PBRM-藥物聚合物共軛體（SEC 或 SDS-PAGE 所測定的）；<1% 聚合物-藥物共軛體（SEC 所測定的）；以及 <2% 未共軛 PBRM（RP HPLC 所測定的）。

採用文獻上記載的程序，參見，例如，Francisco et al., Blood 102 (4): 1458-1465 (2003)，來製備還原或部分還原的抗體。

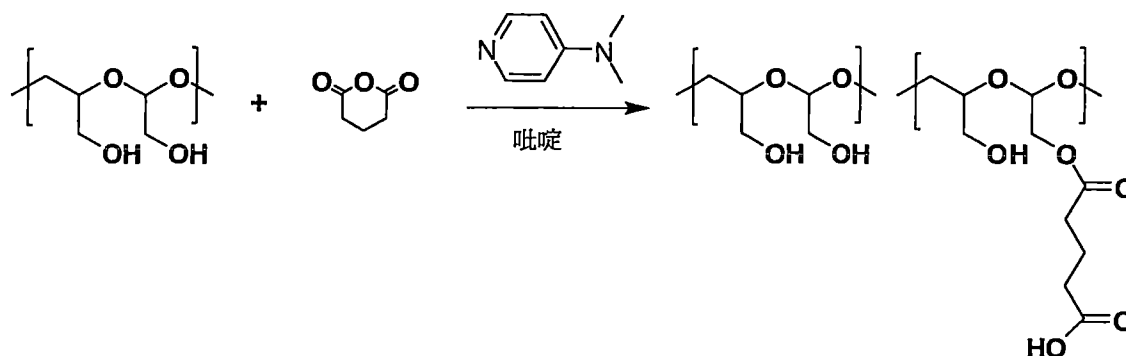
實施例 1 30 kDa PHF- $\beta$ -丙胺酸的合成：



將 PHF (30 kDa, 4.54 g, 33.6 mmol PHF 單體) 溶於 150 mL 無水 DMF 中，接著添加甲酸雙(硝基酚) (3.07 g, 10.1 mmol)。於 40°C 下，將該溶液攪拌 4 小時。將溶於水 (10 mL) 的  $\beta$ -丙胺酸添加至該 PHF 混合物中。用 TEA 將 pH 調至 7.5-8 並且於 23°C，將反應混合物攪拌 18 小時，用水予以稀釋至 400 mL 並且用 5N 氫氧化鈉，將 pH 調至 11。於周溫，將所生成的混合物攪拌 1 小時，將 pH 調整至 6.5，然後，用水將該混合物稀釋至

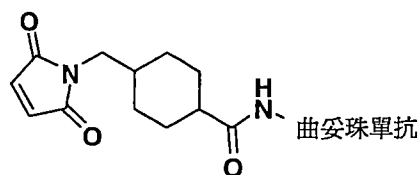
為 10% 有機物。使用裝備有 5K Biomax 膜濾器的超過濾心，將產物（30 kDa PHF- $\beta$ -丙胺酸）純化。將純化的產物冷凍乾燥，而得到呈白色固體的標題化合物（2.07 g，36% 產率）。經  $\beta$ -丙胺酸取代之 PHF 單體的莫耳分率為 13%， $^1\text{H NMR}$  所測得的。

### 實施例 2 30 kDa PHF-GA 的合成



將 N,N-二甲基吡啶-4-胺（0.268 g，2.91 mmol）及戊二酸酐（1.375 g，2.06 mmol）添加至 PHF（30 kDa，1.48 g，10.96 mmol PHF 單體）於 DMA（300 mL）及無水吡啶（33.3 mL）所形成的溶液中。於 60°C，將該反應混合物攪拌 18 小時。於減壓下，將溶劑去除並且將所生成的黏稠油狀物納入水（100 mL）中。用 5N 氫氧化鈉將 pH 調至 pH 6.0-6.5。用水將所生成的澄清溶液稀釋至 200 mL，令其過濾通過 0.2  $\mu$  的濾器，並且藉由使用膜濾器的超過濾法（5000 截留分子量），進行純化。藉由冷凍乾燥法，去除水，而得到呈白色固體的 30 kDa PHF-GA（1.28 g，48% 產率）。經戊二酸取代之總 PHF 單體單元的分率經  $^1\text{H NMR}$  測得為 96%。

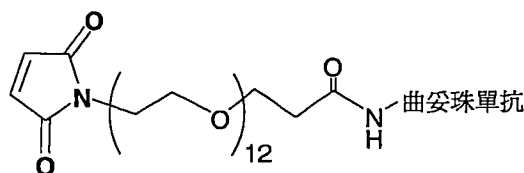
### 實施例 3 曲妥珠單抗-MCC 衍生物的合成



將曲妥珠單抗溶於 PBS 緩衝液 (1 ml, pH 7.0)，然後，添加 SMCC 於 DMSO 所形成的溶液 (5  $\mu$ L, 30 mg/ml) 中。於室溫，將所生成的溶液攪拌 2 小時。藉由凝膠過率法，使用經 PBS 平衡的 PD-10 管柱，將曲妥珠單抗-MCC 純化 (90% 產率)。分析顯示平均有 5 或 6 個 MCC 基團連結至一個曲妥珠單抗。

前文所述程序可用於合成其他 PBRM 衍生物。

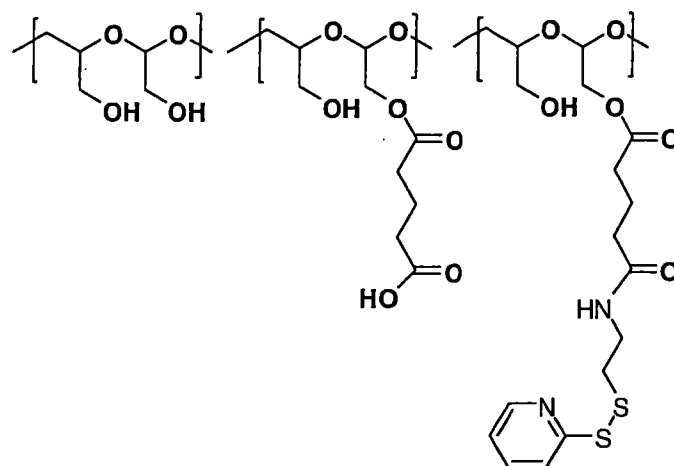
### 實施例 4 曲妥珠單抗-M-(PEG)<sub>12</sub> 衍生物的合成



將曲妥珠單抗 (10 mg) 溶於 PBS 緩衝液 (1 ml, pH 7.0)，然後添加 SM-(PEG)<sub>12</sub> 於 DMSO 所形成的溶液 (4  $\mu$ L, 100 mg/ml)。於室溫，將所生成的溶液攪拌 2 小時。藉由凝膠過濾法，使用經 PBS 平衡的 PD-10 管柱，將曲妥珠單抗-M-(PEG)<sub>12</sub> 純化 (~90% 產率)。分析顯示平均有 5 至 6 個聚乙炔基團連結至一個曲妥珠單抗上。

所敘述的程序可用於合成其他 PBRM 衍生物。

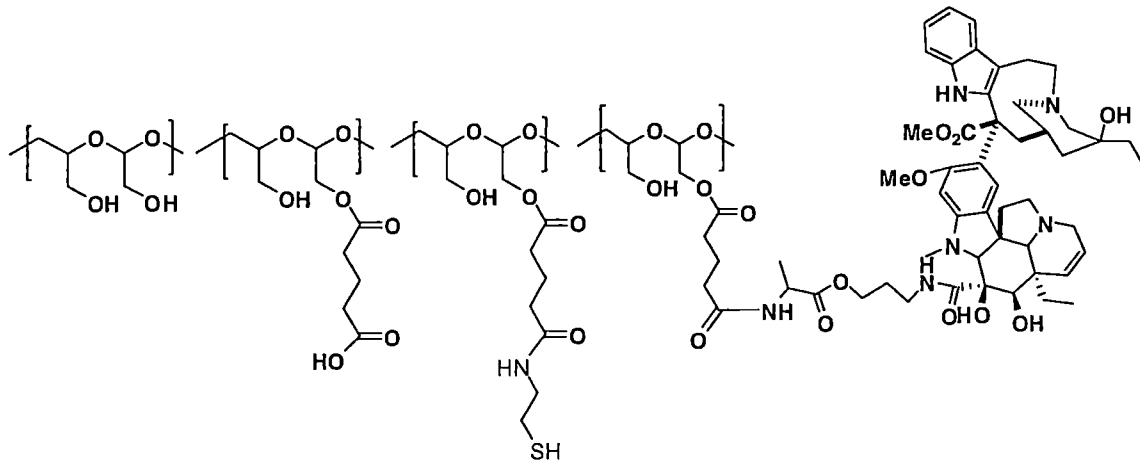
### 實施例 5 10 kDa PHF-GA-SSpy 的合成



將 10 kDa PHF-GA ( 1.63 g , 11.12 mmol ; 採用實施例 2 所敘述的程序 , 以 PHF 10,000 Da , 25% GA 所製備得的 ) 溶於水 ( 10 mL ) , 並且添加 NHS ( 0.154 g , 1.33 mmol ) 。 將該混合物冷卻至 0°C , 然後 , 先添加 EDC 的水溶液 ( 0.256 g , 1.33 mmol ) , 然後添加 2- ( 吡啶 -2-基二巰基 ) 乙胺氫氯化物 ( 0.297 g , 1.33 mmol ) 。 將所生成之混合物的 pH 調至 5.5-6.0 , 然後 , 於 23°C , 予以攪拌 18 小時 , 接著藉由透過再生纖維素膜的透析進行純化 , 並且進行冷凍乾燥 , 而得到呈白色固體的標題化合物 ( 1.66 g , 86% ) 。 SSpY 的含量為 3% 。

### 實施例 6 10 kDa PHF-GA- ( HPV-丙胺酸 ) -SH 的合成

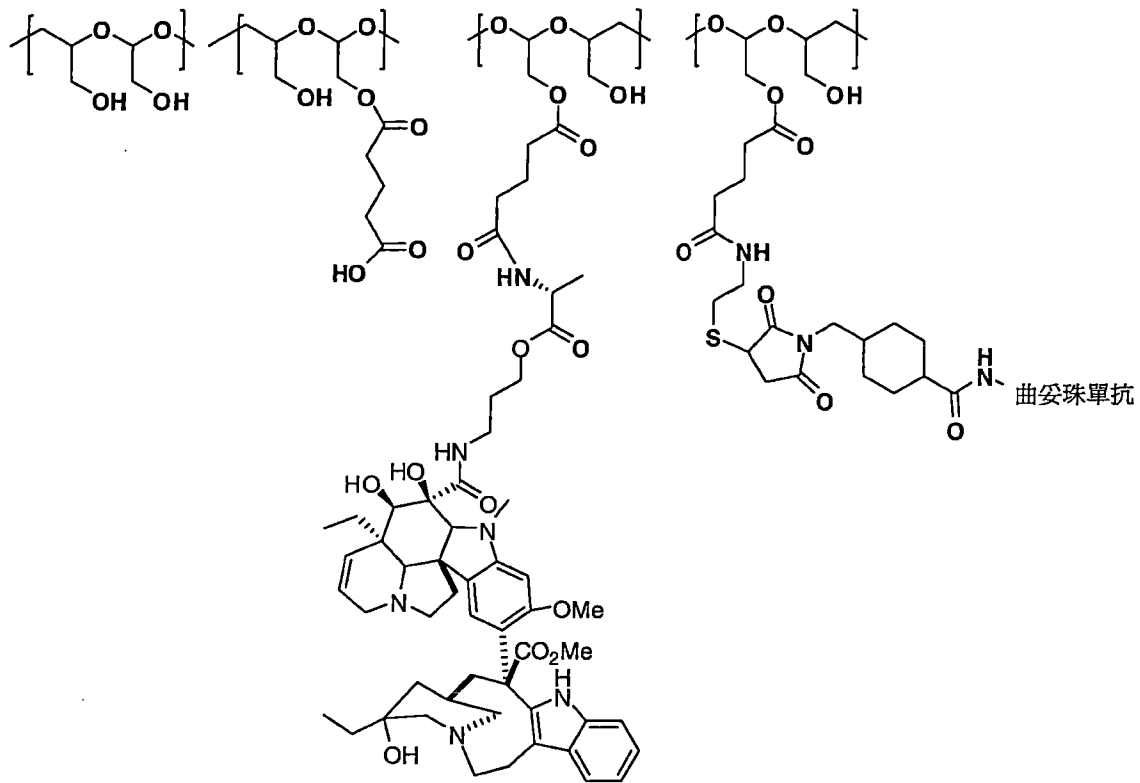




將 10 kDa PHF-GA-SSPy ( 289.0 mg , 0.023 mmol ; 如實施例 5 所敘述者製備而得的 ) 納入水 ( 8 mL ) 與乙腈 ( 4 mL ) 的混合物中 , 並且予以冷卻至 0°C 。先添加 NHS ( 26.4 mg , 0.230 mmol ) , 然後添加 EDC 的水溶液 ( 44.0 mg , 0.230 mmol ) 及 HPV-丙胺酸 ( 131.45 mg , 0.138 mmol , 如美國專利公開案號 2010/0305149 , 實施例 1 所記載者製備而得的 ) 。將生成混合物的 pH 調至 6 , 然後 , 於室溫下攪拌過夜。用 1M NaHCO<sub>3</sub> 將所生成之混合物的 pH 調至 7.5 , 並且添加 DTT ( 37.8 mg , 0.245 mmol ) 。於 23°C , 將該反應混合物攪拌 30 分鐘 , 用水予以稀釋至 15 mL , 並且藉由採用再生纖維素膜的透析進行純化 ( 3 K 截留分子量 ) 。產率 57% ( 基於 HPV ) ; 7.3 重量% HPV ( HPLC 所測得的 ) 。

藉由在前述程序中 , 用其他藥物部分體或藥物衍生物取代 HPV-丙胺酸 , 可合成得其他藥物 - 聚合物共軛體。

**實施例 7 10 kDa PHF-GA- ( HPV-丙胺酸 ) - ( 曲妥珠單抗 -MCC ) 的合成**

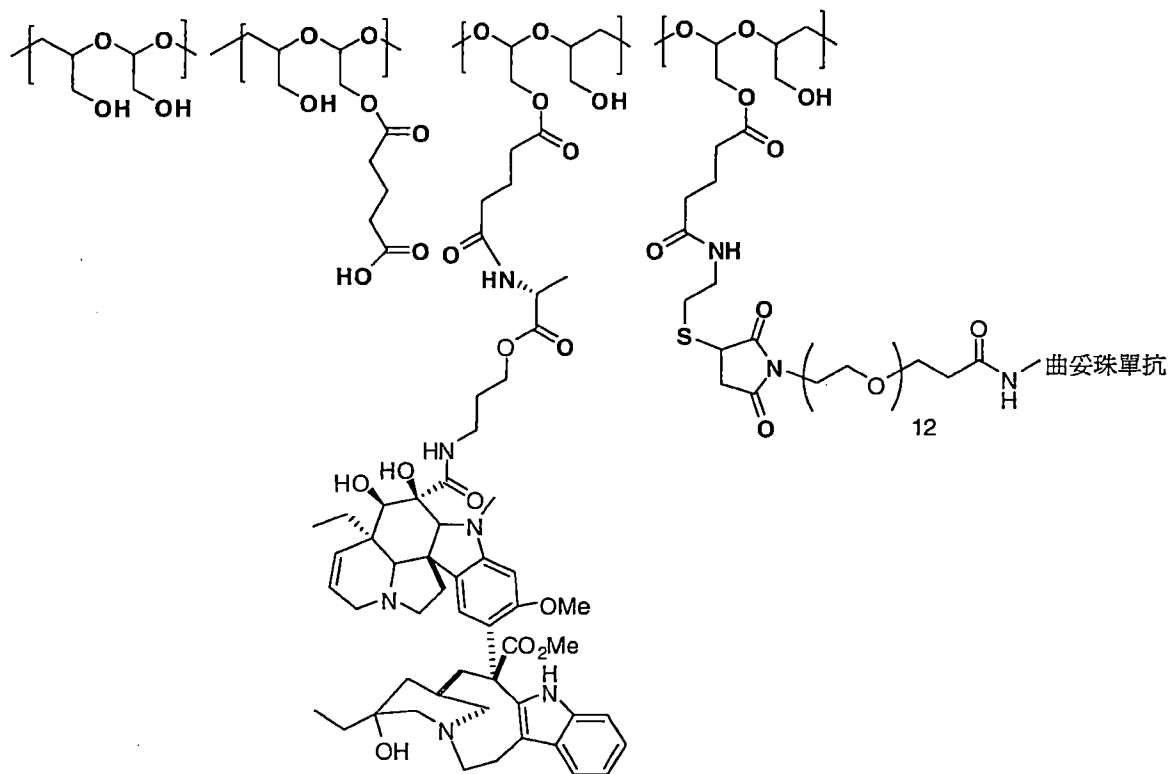


將 10 kDa PHF-GA- ( HPV-丙胺酸 ) -SH ( 11.2 mg , 如實施例 6 所記述者製備的 ) ( 於 0.5 mL 水中 ) 添加至在 PBS ( 2 mL , pH 7.0 ) 中的曲妥珠單抗-MCC ( 20 mg , 如實施例 3 所記述者製備得 ) 。於室溫、pH 7.0 下，將該溶液攪拌 4 小時。藉由凝膠過濾法，使用 Superpose-6 管柱，以 PBS 為洗提劑 ( 75% 產率 ) ，將生成的共軛體純化。PHF-GA- ( HPV-丙胺酸 ) - ( 曲妥珠單抗-MCC ) 的分子量經 SEC 測得為約 170 kDa 。經 HPLC 測定得之 HPV 含量顯示，HPV 相對於曲妥珠單抗的平均莫耳比為約 14 : 1 至 17 : 1 。就第 2 及第 4 圖所用之 10 kDa PHF-GA- ( HPV-丙胺酸 ) - ( 曲妥珠單抗-MCC ) 而言，HPV 相對於曲妥珠單抗的莫耳比為約 19 : 1 至 22 : 1 。

於前述程序中，用其他 PBRM 衍生物取代曲妥珠單抗-MCC，可合成得其他蛋白質-藥物共軛體。藉由改變前

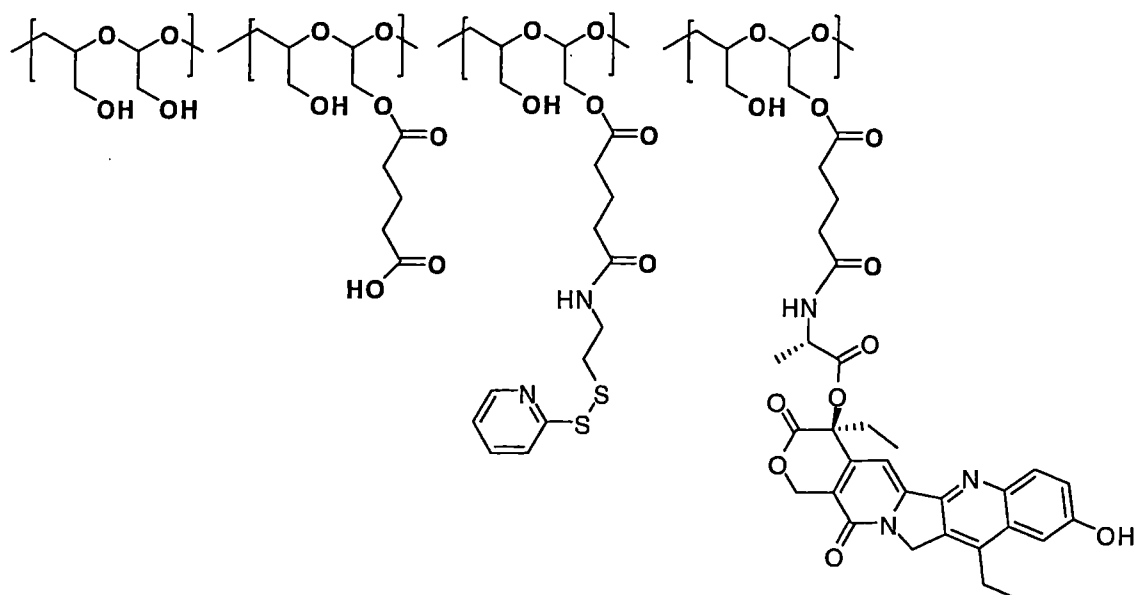
面實施例中所使用之 PBRM 及藥物聚合物的量，還可得到帶有各種藥物相對於 PBRM 比例的 PBRM-藥物聚合物共軛體。

實施例 8 10 kDa PHF-GA-(HPV-丙胺酸)-(曲妥珠單抗-M-(PEG)<sub>12</sub>)的合成



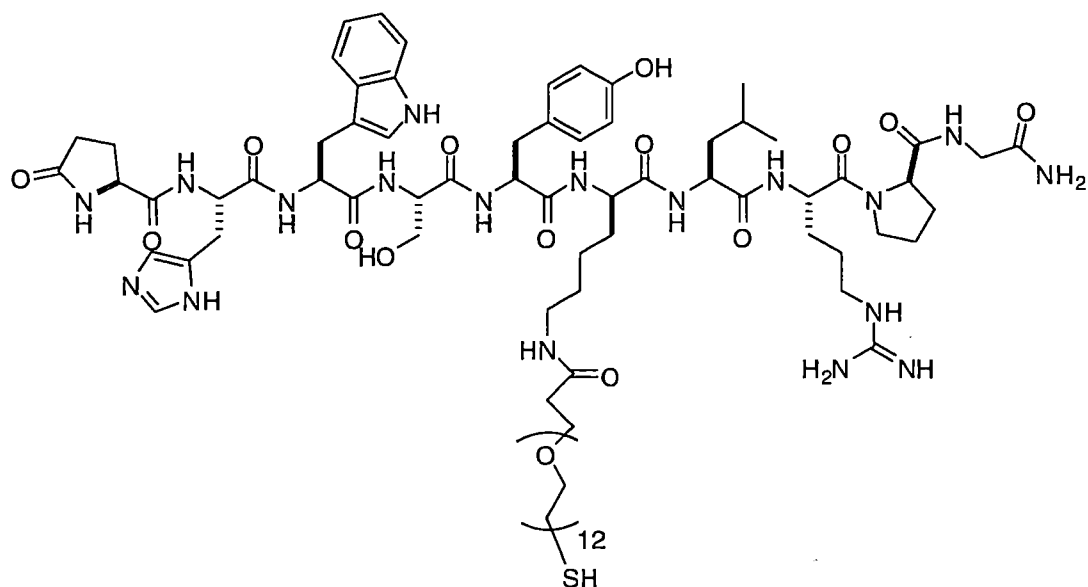
如實施例 7 所敘述者，但是用曲妥珠單抗-M-(PEG)<sub>12</sub> (如實施例 4 所敘述者製備得的) 取代曲妥珠單抗-MCC，製備得 PHF-GA-(HPV-丙胺酸)-(曲妥珠單抗-M-(PEG)<sub>12</sub>)。由 SEC 所測得之 PHF-GA-(HPV-丙胺酸)-(曲妥珠單抗-M-(PEG)<sub>12</sub>) 共軛體的分子量為約 200 kDa。HPLC 所測得之 HPV 含量顯示，HPV 相對於曲妥珠單抗的平均莫耳比為約 16:1 至 18:1。

### 實施例 9 70 kDa PHF-GA-SN-38-丙胺酸-SSpy 的合成



將 70 kDa PHF-GA-丙胺酸-SN38 ( 37.4 mg , 0.254 mmol , 如 US 2010/0305149 所敘述者 , 使用 PHF 70,000 Da , GA 20% 製備得 ) 置於小玻璃瓶中 , 並且先添加 2- ( 吡啶-2-基二巰基 ) 乙胺氫氯化物 ( 2.83 mg , 0.013 mmol ) 及 NHS ( 2.93 mg , 0.025 mmol ) , 然後添加 EDC ( 7.32 mg , 0.038 mmol ) 。 在 30 分鐘、2 小時、4 小時及 6 小時 , 添加額外等分試樣的 EDC ( 7.32 mg , 0.038 mmol ) , 並且將該反應混合物攪拌另外的 12 小時。藉由透析 , 透過 10 kDa 再生纖維素膜濾器 , 將產物純化 ( SSpy 2 % ; SN38 4.8% ( 重量 ) ) 。

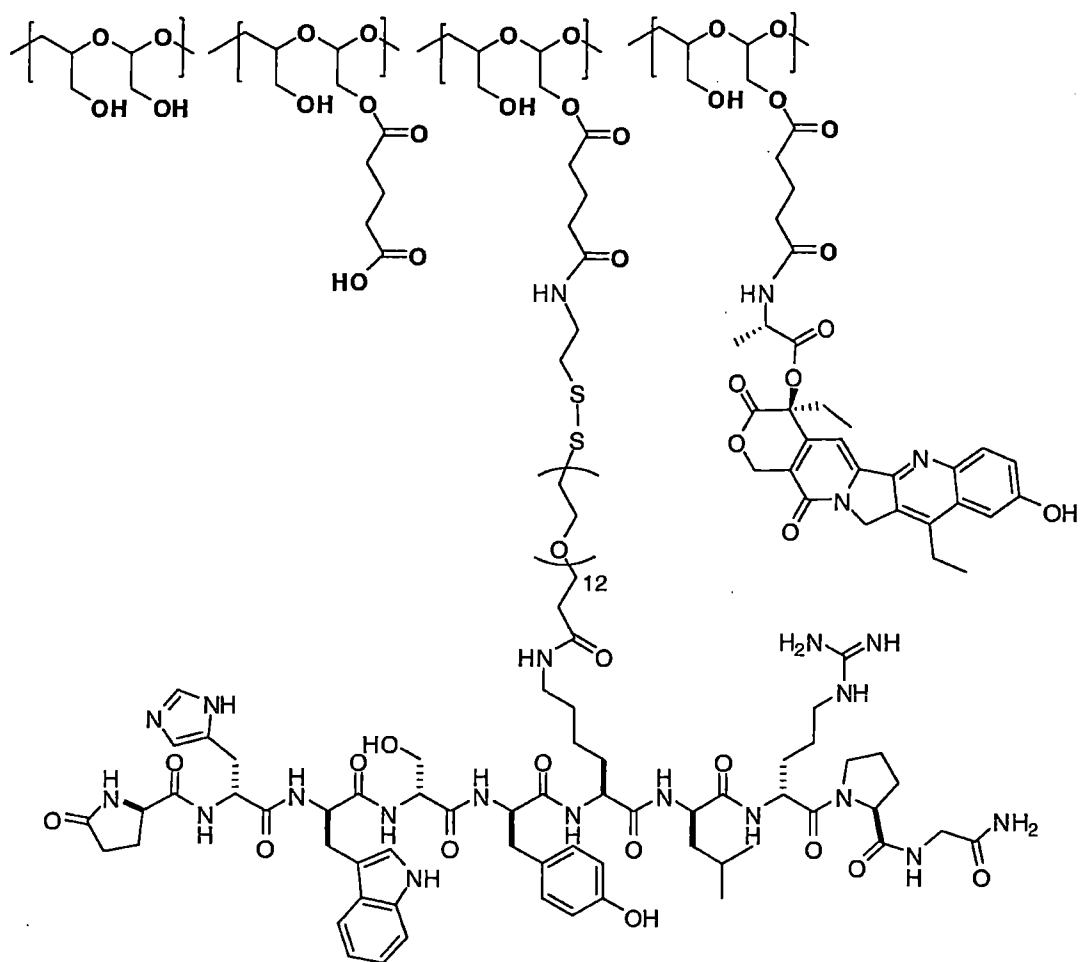
### 實施例 10 LHRH-PEG<sub>12</sub>-SH 的合成



將 LHRH (10 mg) 溶於乙腈：水 (1 : 1, 500  $\mu$  L) 的混合物中，並且添加 PEG<sub>12</sub>-SATA 儲液 (9.2  $\mu$  L, 0.0025 mmol, 1.9 mg)。於室溫下，將生成的混合物攪拌 3 小時。先後藉由 RP-HPLC 及冷凍乾燥，將產物純化 (60% 產率)。

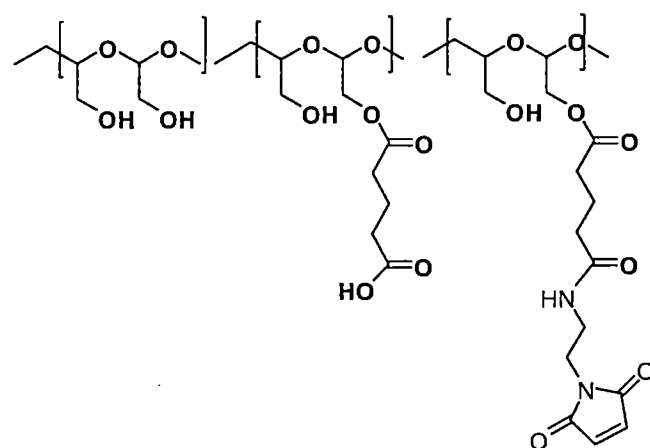
將純化的 LHRH-PEG<sub>12</sub>-SH (2 mg) 溶於水 (400  $\mu$  L)，用 TFA 將 pH 調至 11.8，並且於氫氣中，將該混合物攪拌 40 分鐘並且將其用於下一個步驟。

**實施例 11 70 kDa PHF-GA-SN-38-丙胺酸 - (SS-PEG<sub>12</sub>-LHRH) 的合成**



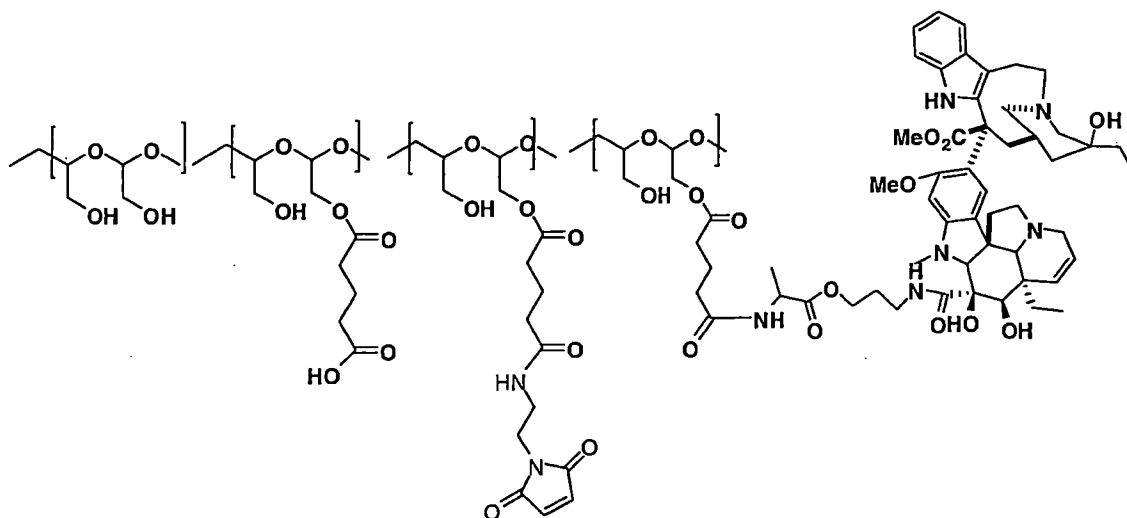
將 70 kDa PHF-GA-SN-38-丙胺酸-SSpy (2 mg, 如實施例 9 所敘述者製備得的) 溶於 PBS (0.5 mL, 50 mM, pH=7.5)。然後, 添加 LHRH-PEG<sub>12</sub>-SH (0.8 mg, 如實施例 10 所敘述者製備得的)。於室溫、pH 7.0 下, 將該混合物攪拌 4 小時。藉由對 PBS (pH 7.0) 透析, 使用 10 kDa 截留再生纖維素膜濾器, 將共軛體純化。藉由 HPSEC 推估得的 LHRH 含量為 65%, 帶有定量保留的 SN38。

實施例 12 30 kDa PHF-GA-順丁烯二醯亞胺的合成



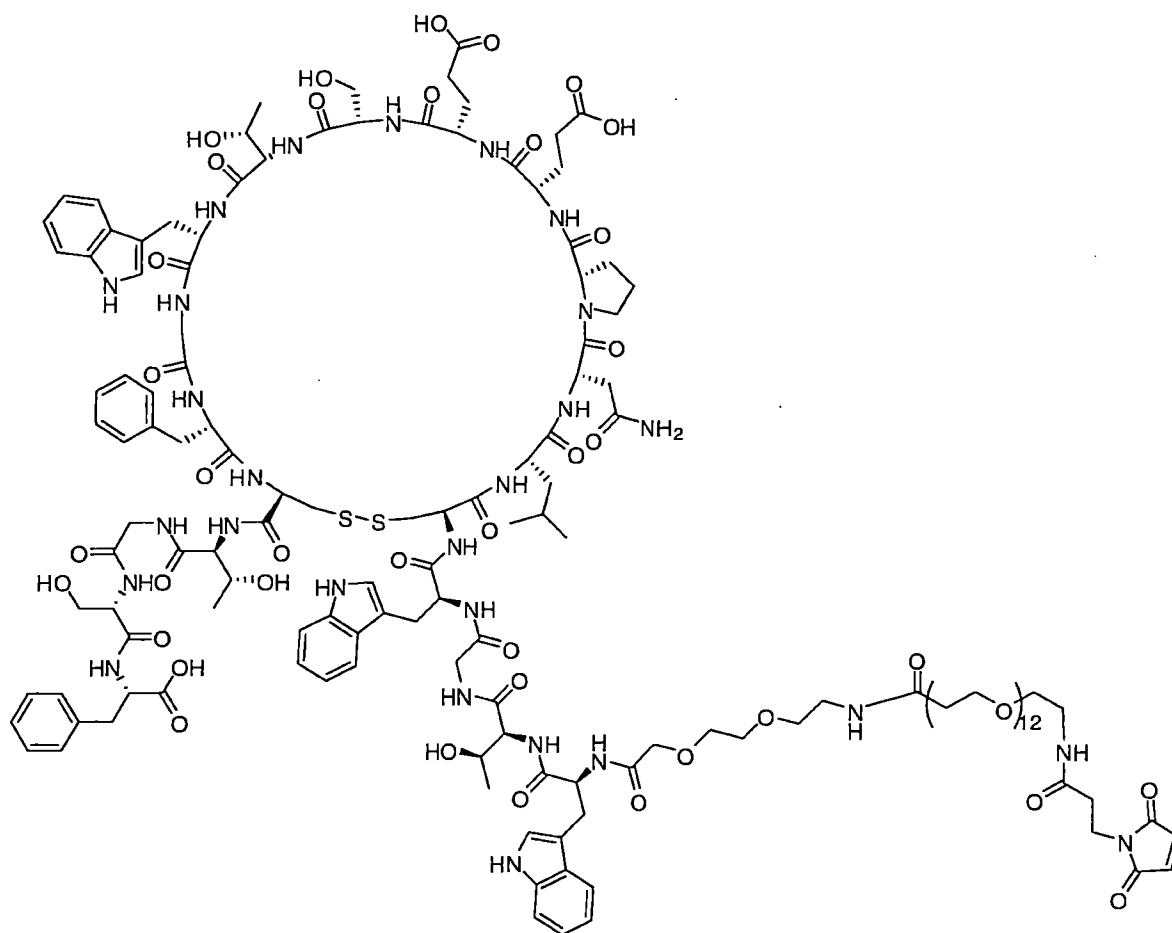
將 30 kDa PHF-GA ( 7.98 g , 50.2 mmol , 如實施例 2 所敘述者製備得的 , GA 15% ) 納入水 ( 502 mL ) 並且予以冷卻至 0°C 。先後添加 NHS ( 0.087 g , 0.752 mmol ) 及 EDC 的水溶液 ( 0.144 g , 0.752 mmol ) 。用 1N 氫氧化鈉 , 將 pH 調至 pH 7 至 8 , 並且於室溫下 , 將該反應混合物攪拌 1 小時。於 0°C , 添加 N-胺乙基-順丁烯二醯亞胺 ( 0.080 g , 0.451 mmol ) , 並且將該反應混合物溫熱至室溫 , 然後 , 予以攪拌過夜。令該混合物過濾通過 2 微米的濾器 , 予以濃縮至 200 mL , 藉由透析法 , 通過 Biomax ( 聚醚砜 ) 濾心 ( 5K ) , 用 1 L 水清洗 , 接著進行冷凍乾燥 , 予以純化 , 而得到呈白色固體的標題化合物 ( 2.19 g , 28% 產率 ) 。CHN 元素分析所測得之順丁烯二醯亞胺含量為 2.6% : ( CHN 平均 ) : C : 44.81 , H : 6.91 , N : 0.49 。

**實施例 13 30 kDa PHF-GA- ( HPV-丙胺酸 ) -順丁烯二醯亞胺的合成**



將 30 kDa PHF-GA-順丁烯二醯亞胺 (271 mg, 7.86  $\mu$  mol, 如實施例 12 所敘述者製備得的) 納入水 (8 mL) 與  $\text{CH}_3\text{CN}$  (4 mL) 的混合物中, 並且予以冷卻至  $0^\circ\text{C}$ 。添加 NHS (9.04 mg, 0.079 mmol), 然後, 添加 EDC (15.1 mg, 0.079 mmol) 及 HPV-丙胺酸 (104 mg, 0.109 mmol, 如美國專利公開案號 2010/0305149, 實施例 1 所記載者製備得的) 於水 (2 mL) 所形成的水溶液中。將所生成之混合物的 pH 調整至 6.0, 然後, 於室溫下予以攪拌過夜。藉由 HPLC 分析 (於 245 nm 偵測), 監視反應的進展, 並且在 19 及 22 小時, 添加額外等分試樣的 EDC (15.1 mg, 0.079 mmol, 於水中)。用水將該反應混合物稀釋至 15 mL 並且藉由透析法, 通過再生纖維素膜 (5K), 用 5% 氯化鈉 / 10%  $\text{CH}_3\text{CN}$  ( $3 \times 10$  mL) 及水 ( $2 \times 10$  mL) 洗提, 將該反應混合物純化。將試樣稀釋至 10 mL 並且於以冷凍, 得到 245 mg 標題化合物, 93% 產率。HPV 相對於聚合物的平均莫耳比為約 24:1 至 28:1。

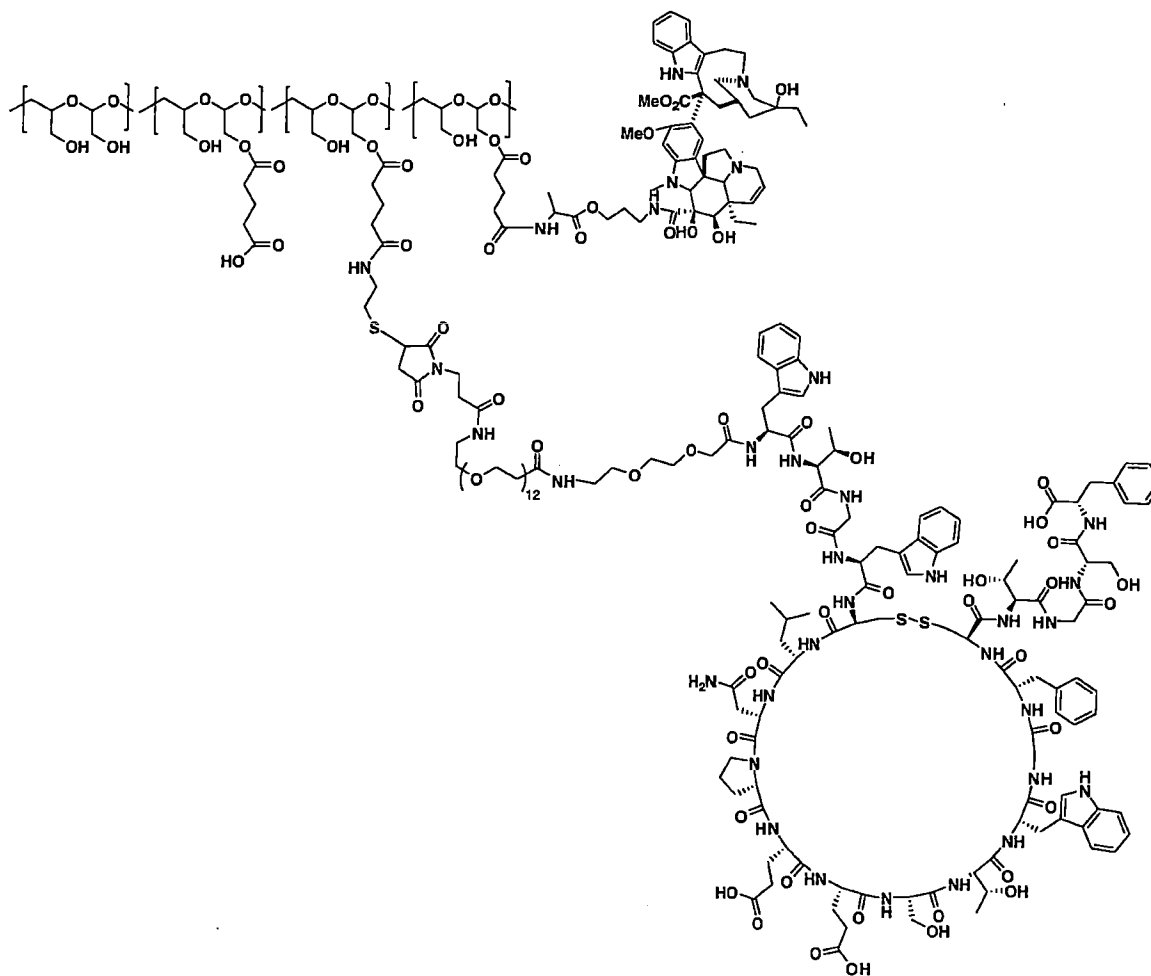


實施例 14 EC-1-Adoa-M-(PEG)<sub>12</sub> 的合成

將 M-(PEG)<sub>12</sub>-NHS (63  $\mu$ L, 4.1 mg, 4.7  $\mu$ mol) 於 CH<sub>3</sub>CN 的儲液 (0.064 mg/mL) 添加至 EC-1-Adoa-NH<sub>2</sub> (10 mg, 415  $\mu$ mol) 於 CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O / DMSO (750  $\mu$ L, 7 : 7 : 1) 所形成的混合物中。將 pH 調至 7.4, 然後, 添加 DMSO (50  $\mu$ L) 及 NMP (50  $\mu$ L), 使得該混合物更加均質。於氬氣下, 避免光照的情況下, 將該混合物攪拌過夜。添加額外等分試樣 (13  $\mu$ L, 1 mg) 之剛製備得的 M-(PEG)<sub>12</sub>-NHS 儲料 (0.077 mg/mL), 並且將所生成的混合物攪拌 30 分鐘。藉由 HPLC (梯度: 10% 溶劑 B 至 90% 溶劑 B, 歷時 25 分鐘), 將粗製的產物純化。標題化合物係於 16 分鐘洗提出, 將其濃縮而得到 2 mg 無色固

體。ESI-MS,  $C_{146}H_{209}N_{27}O_{50}S_2$ , 計算值: 801.1 ( $M+4H^+$ )。實測值 802.1。

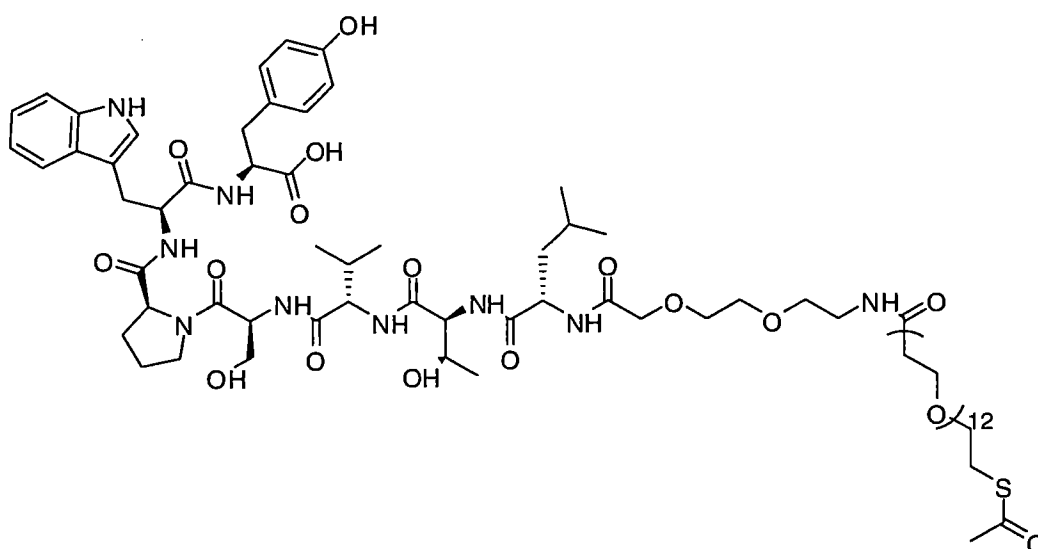
實施例 15 10 kDa PHF-GA- ( HPV-丙胺酸 ) - ( EC-1-Adoa-M-(PEG)<sub>12</sub> ) 的合成



將肽 EC-1-Adoa-M-(PEG)<sub>12</sub> ( 1 mg, 0.31  $\mu$  mol, 如實施例 14 所敘述者製備得的 ) 於 NMP ( 50  $\mu$  L ) 所形成的溶液, 添加至 10 kDa PHF-GA- ( HPV-丙胺酸 ) -SH ( 2 mg, 0.12  $\mu$  mol, 如實施例 6 所敘述者製備得的, 10 kDa PHF, GA 26%, HPV 7.4%, SH 3% ) 於 400  $\mu$  L 水所形成的溶液中。將 pH 調至 7.4, 並且於氫氣中, 將該反應

混合物攪拌直到藉由 HPSEC 未觀察到有進一步的肽併入爲止（2 小時，37% 肽）。用氯化鈉（1%，10 mL）稀釋該反應混合物，然後藉由離心過濾法（3000 Da 截留膜），予以濃縮至 2 mL。用 PBS（25 mM，8 mL）稀釋該溶液並且予以濃縮至 1.5 mL，而得到含有 0.373 mM HPV 的標題化合物。

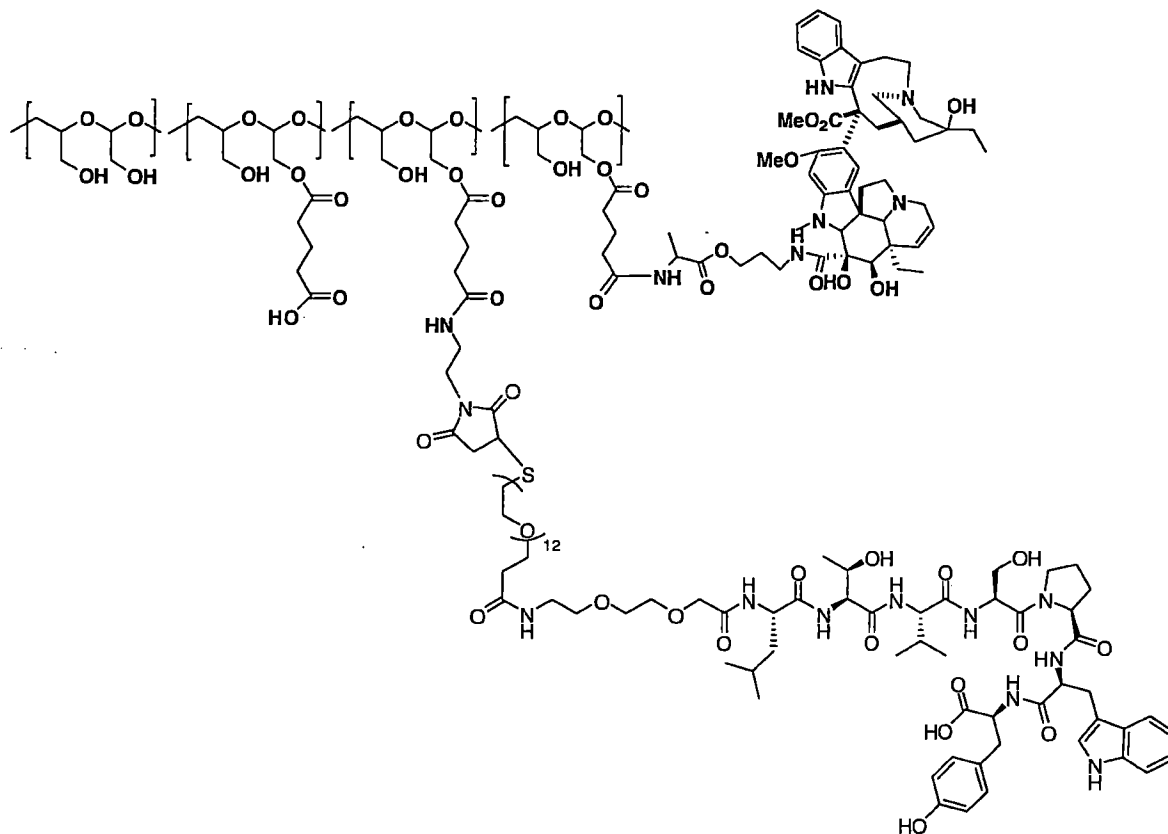
### 實施例 16 LTVSPNY-Adoa-PEG<sub>12</sub>-硫酯的合成



將剛製備得之 S-乙醯基-PEG<sub>12</sub>-NHS（350 mg / mL）於 DMSO 所形成的儲液（46  $\mu$ L，20.8  $\mu$ mol，16.1 mg），添加至 LTVSPNY-Adoa-NH<sub>2</sub>（10 mg，10.7  $\mu$ mol）於 CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O（500  $\mu$ L，1 : 1）所形成的溶液中。將 pH 調至 6.5-7.0 並且將該反應混合物攪拌過夜。將 pH 調至 7.5-8.0，並且將該反應混合物攪拌~2 小時。藉由 HPLC（梯度：10% 溶劑 B 至 70% 溶劑 B，歷時 25 分鐘），將粗製的產物純化，在濃縮後，得到 9 mg 呈無色固體的標題化合物（51% 產率）。ESI-MS，C<sub>78</sub>H<sub>126</sub>NaO<sub>28</sub>S，計算值

: 845.9。實測值：845.9 ( $M+H^++Na^+$ )。

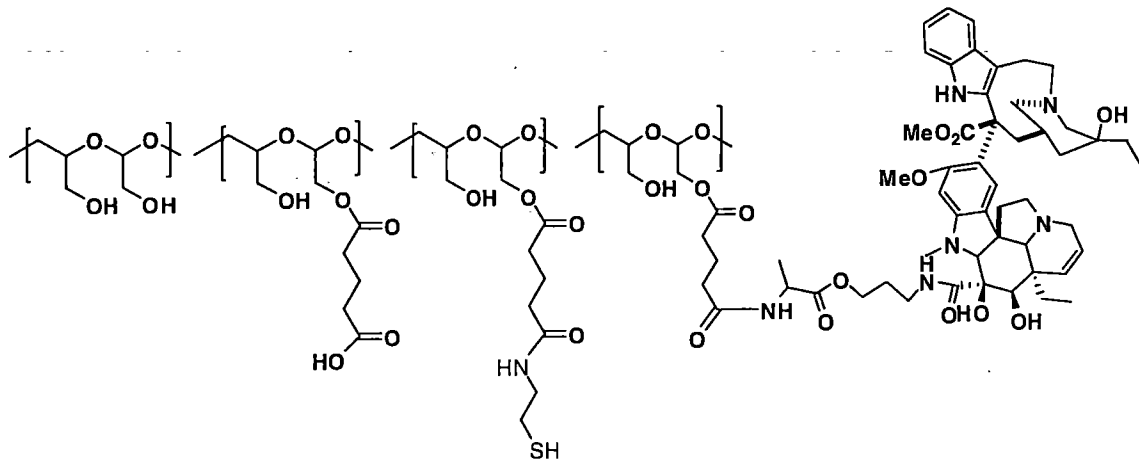
實施例 17 30 kDa PHF-GA- ( HPV-丙胺酸 ) - ( LTVSPNY-Adoa-PEG<sub>12</sub> ) 的合成



將 LTVSPNY-Adoa-PEG<sub>12</sub>-硫酯 ( 0.57 mg, 0.34  $\mu$  mol, 如實施例 16 所敘述者製備得的 ) 溶於水 ( 500  $\mu$  L ), 並且將 pH 調至 11.8。於氫氣下, 將該溶液攪拌 30 分鐘, 並且將 pH 降低為 5-5.5。將 30 kDa PHF-GA- ( HPV-丙胺酸 ) -順丁烯二醯亞胺 ( 2.5 mg, 0.057 mmol, 如實施例 13 所敘述者製備得的, GA 15%, 順丁烯二醯亞胺 2.6%, HPV 5% ) 於水 ( 62.5  $\mu$  L ) 所形成的溶液添加於其中。將 pH 調至 7.6, 然後, 於氫氣下, 將該反應混合物攪拌直到藉由 HPSEC 未觀察到有進一步的肽併入為止 ( 3 小

時，15% 肽併入)。然後，用 1% 氯化鈉稀釋該反應混合物，並且通過  $0.2 \mu\text{M}$  針筒式過濾器，進行過濾。藉由攪拌式過濾法 (stir cell filtration)，通過 5 kDa 截留分子量膜，將粗製物純化，而得到標題化合物的溶液。

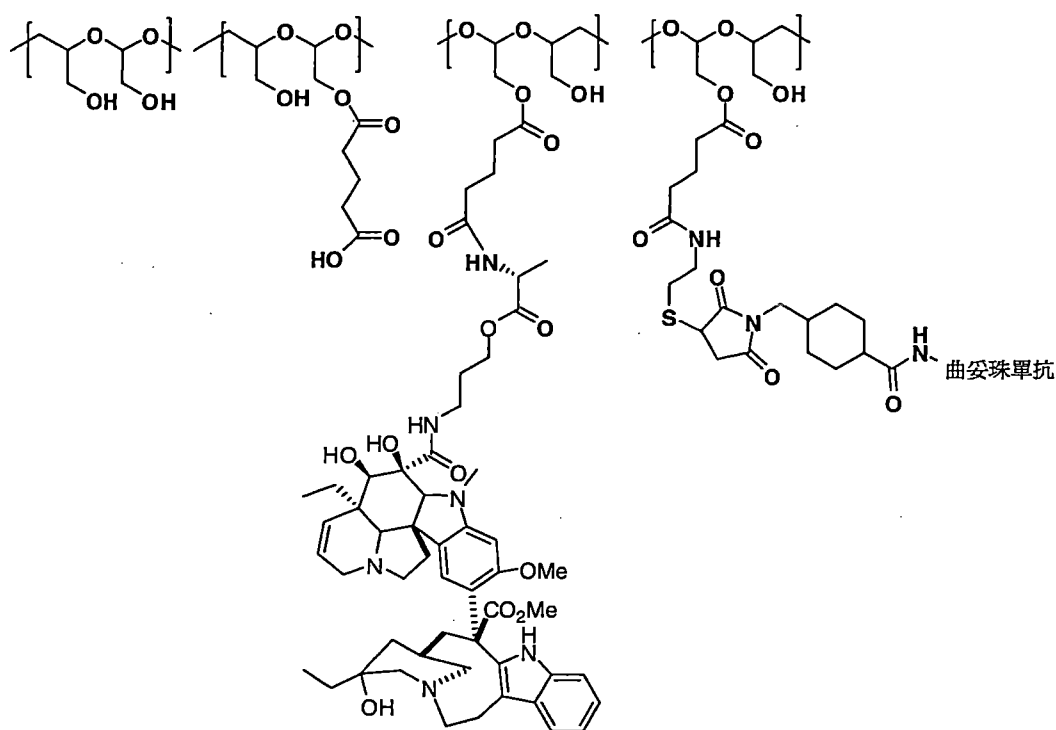
### 實施例 18 30 kDa PHF-GA-(HPV-丙胺酸)-SH 的合成



將 30 kDa PHF-GA-SSpy (26.2 mg,  $0.72 \mu\text{mol}$ ，如實施例 5 所敘述者，採用 30 kDa PHF、GA 10%、SSpy 4.8% 製備得的) 納入水 (3 mL) 與乙腈 (3 mL) 的混合物中，並且予以冷卻至  $0^\circ\text{C}$ 。添加 NHS (0.83 mg,  $7.16 \mu\text{mol}$ )，接著添加 EDC (1.37 mg,  $7.16 \mu\text{mol}$ ) 與 HPV-丙胺酸 (10.2 mg,  $10.7 \mu\text{mol}$ ，如美國專利公開案號 2010/0305149，實施例 1 所敘述者製備得的) 的水溶液。將所生成之混合物的 pH 調至 6.0，然後，於室溫下予以攪拌過夜。用 1M  $\text{NaHCO}_3$  將 pH 調至 7.5，並且添加 DTT (11.7 mg,  $0.076 \text{mmol}$ )。於  $23^\circ\text{C}$ ，將該反應混合物攪拌 30 分鐘，用水予以稀釋至 15 mL，並且藉由透析法，採用再生纖維素膜 (30 kDa 截留分子量)，進行純化。

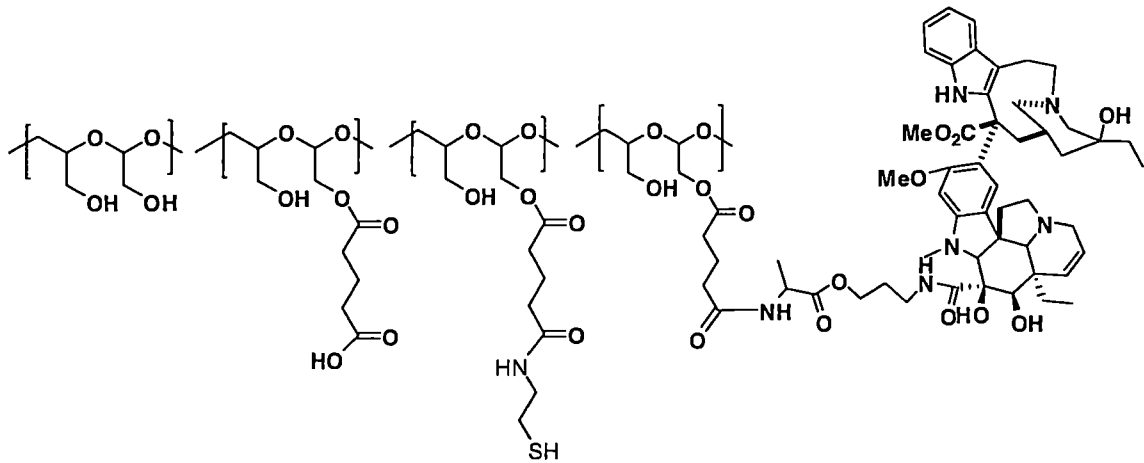
產率 82% (基於 HPV) ; 20.6% HPV (HPLC 測得的)。

實施 19 30 kDa PHF-GA- (HPV-丙胺酸) - (曲妥珠單抗-MCC) 的合成



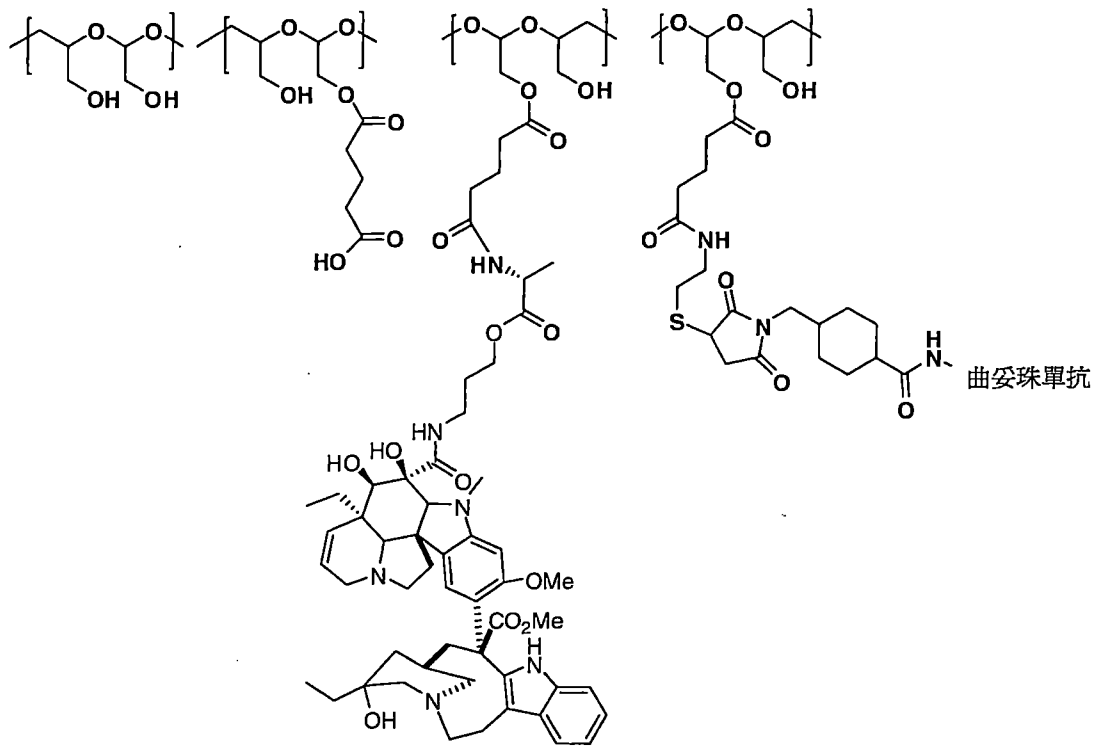
將 30 kDa PHF-GA- (HPV-丙胺酸) -SH (11.2 mg, 如實施例 18 所敘述者製備得的, 於 0.5 mL 水中) 添加曲妥珠單抗-MCC (20 mg, 如實施例 3 所敘述者製備得的, 於 PBS 中 (2 mL, pH 7.0))。於室溫、pH 7.0 下, 將該溶液攪拌 4 小時。藉由凝膠過濾法, 使用 Superpose-6-管柱, 以 PBS 為洗提劑, 將生成的共軛體純化。HPLC 所測得之 HPV 含量顯示, HPV 相對於抗體的平均莫耳比為約 10:1 至 12:1。

實施例 20 70 kDa PHF-GA- ( HPV-丙胺酸 ) -SH 的合成



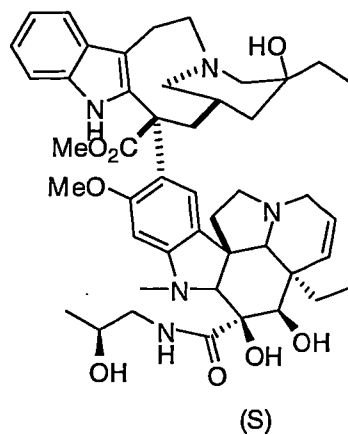
如實施例 18 所記載地，但是使用 70 kDa PHF-GA-SSpy ( GA 10% ， SSpy 4.8% ， 58.2 mg ， 0.727  $\mu$  mol ， 如實施例 5 所敘述者製備得的 ) 、 EDC ( 1.39 mg ， 7.27  $\mu$  mol ) 及 HPV-丙胺酸 ( 10.4 mg ， 10.9  $\mu$  mol ) ， 製備得 70 kDa PHF-GA- ( HPV-丙胺酸 ) -SH 。 產率 82% ( 基於聚合物 ) ； 10.9 重量% HPV 。

實施例 21 70 kDa PHF-GA- ( HPV-丙胺酸 ) - ( 曲妥珠單抗 -MCC ) 的合成



如實施例 19 所記載地，但是使用曲妥珠單抗-MCC（20 mg，如實施例 3 所記載者製備得的）及 70 kDa PHF-GA-（HPV-丙胺酸）-SH（11.2 mg，如實施例 20 所敘述者製備得的），製備得標題化合物。HPLC 所測得之 HPV 含量顯示，HPV 相對於抗體的平均莫耳比為約 47：1 至 50：1。

#### 實施例 22 (S)-2HPV 的合成



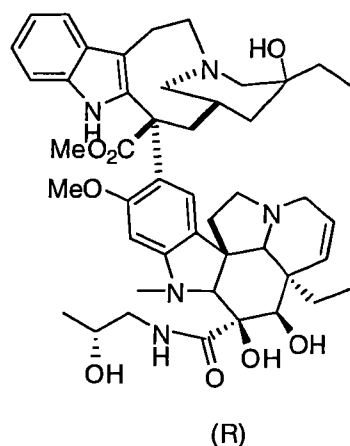


於 0°C，將長春花鹼去乙醯基醯肼（400 mg，0.520 mmol，如 J. Med. Chem., 21, 88-96, 1978 所記載者製備得的）於甲醇（5 mL）中與 1N HCl 併合，然後一次加入全部的亞硝酸鈉（93 mg，1.353 mmol）。將該反應混合物攪拌 12 分鐘，接著，於 0°C，用飽和的碳酸氫鈉將 pH 調整至 7.6。用 DCM（3×50 mL）萃取該反應混合物。用鹽水清洗合併的 DCM 級分，令其經硫酸鎂乾燥並且過濾通過硫酸鎂濾墊。將體積減少至 10 mL 並且取 5 mL 用於與 (S)-1-胺基丙-2-醇偶合。

於氫氣中，將 (S)-1-胺基丙-2-醇（205  $\mu$ L，2.6 mmol，於 2 mL 無水 DCM 中）逐滴地添加至長春花鹼去乙醯基二疊氮化物（如前文所述製備得的）之冷卻、已攪拌的溶液中。於 0°C，將該反應混合物攪拌數小時，然後，讓其到達室溫。LC / MS 顯示已轉化為標題化合物。將粗製反應混合物直接施用於 CombiFlash 管柱（40 g 管柱），進行純化。

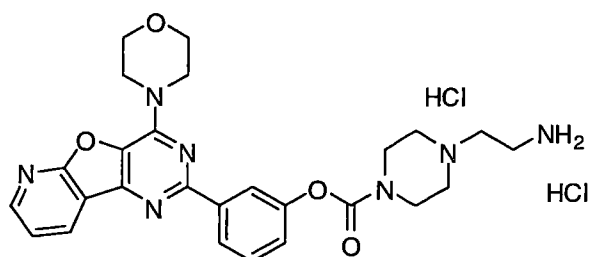
使用乙酸乙酯（1% TFA）調節 CombiFlash 管柱。在注射試樣之後，持續起始的條件 2 分鐘，接著，於 10 分鐘期間，梯度由 10% 甲醇（1% TFA）至乙酸乙酯（1% TFA），然後保持。標題化合物在 ~12 分鐘洗提出。將洗提液濃縮，而得到 96 mg（46% 產率）。m / z (+) 812.4。

實施例 23 (R)-2HPV 的合成



如實施例 21 所記載地，但是用 (R)-1-胺基丙-2-醇（ $205 \mu\text{l}$ ， $2.6 \text{ mmol}$ ）取代 (S)-1-胺基丙-2-醇，來製備標題化合物，而得到  $97 \text{ mg}$ （ $46\%$  產率）。

實施例 24（PI-103）-4-(2-胺乙基)哌嗪-1-羧酸酯二氫氯化物的合成

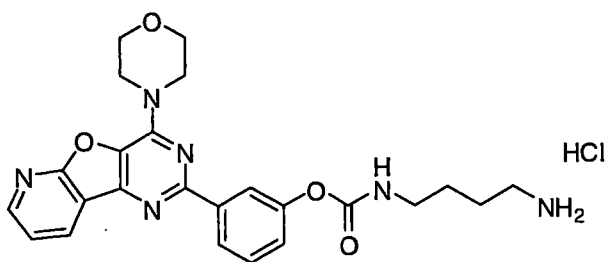


將氯甲酸 4-硝基苯酯（ $35 \text{ mg}$ ， $0.172 \text{ mmol}$ ）添加至 PI-103（ $50 \text{ mg}$ ， $0.144 \text{ mmol}$ ）及 TEA（ $60 \mu\text{L}$ ， $0.431 \text{ mmol}$ ）於無水 DMF（ $2.5 \text{ mL}$ ）所形成的混合物中，並且於室溫，攪拌所生成的混合物。45 分鐘後，添加 2-哌嗪-1-基-乙基)-胺甲酸第三丁酯（ $56 \text{ mg}$ ， $0.244 \text{ mmol}$ ），然後，於室溫，將該反應混合物攪拌過夜，接著，於高真空下，將溶劑去除。將殘留物溶於 DCM（ $50 \text{ mL}$ ），然後，依序用水（ $15 \text{ mL}$ ）及鹽水（ $15 \text{ mL}$ ）予以清洗。令有機相經硫酸鈉乾燥並且於真空下進行濃縮。於矽膠上（ $4 \text{ g}$

CombiFlash 管柱，甲醇：DCM（0% 甲醇 1-2 分鐘，接著為至 7% 甲醇的梯度，歷時 15 分鐘），將粗製的產物純化，而得成呈無色薄膜之經 BOC 保護的胺甲酸酯。  
EMI-MS：C<sub>31</sub>H<sub>38</sub>N<sub>7</sub>O<sub>6</sub>，計算值：604.3（M+H<sup>+</sup>）。實測值：604.3。

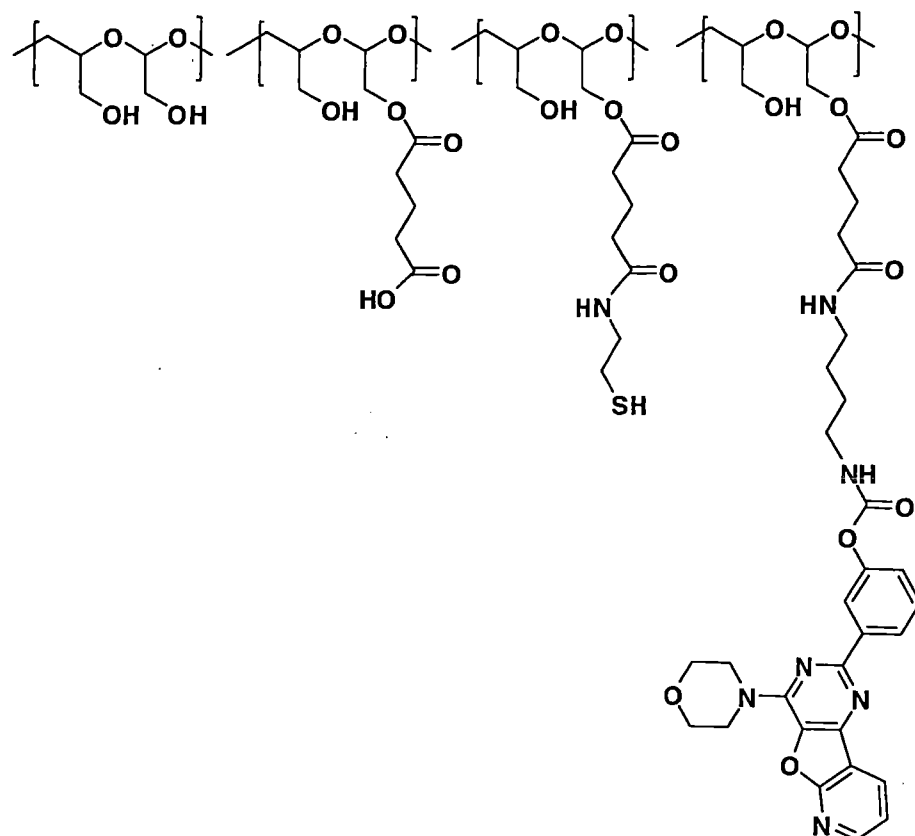
將 DCM（5 mL）及 4M HCl（於二噁烷中，5 mL）添加至該已純化之經 BOC 保護的胺甲酸酯中。於室溫，將該混合物攪拌 1 小時，然後，於真空中進行濃縮。將該去保護的 PI-103 產物溶於水，然後進行冷凍乾燥，而得到呈淺黃色固體的標題化合物（69 mg，總產率 83%）。  
EMI-MS：C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>，計算值：504.2（M+H<sup>+</sup>）。實測值：504.2。

實施例 25（PI-103）-4-胺基丁基胺甲酸酯二氫氯化物的合成



如實施例 24 所記載地，但是合成係以較小的規模進行並且用 PI-103（25 mg）及 BOC-1,4-二胺基丁烷（23 mg，0.122 mmol）取代 2-哌嗪-1-基-乙基-胺甲酸第三丁酯，進行標題化合物的製備，得到標題化合物（13 mg，總產率 36%）。EMI-MS：C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>，計算值：463.2（M+H<sup>+</sup>）。實測值：463.2。

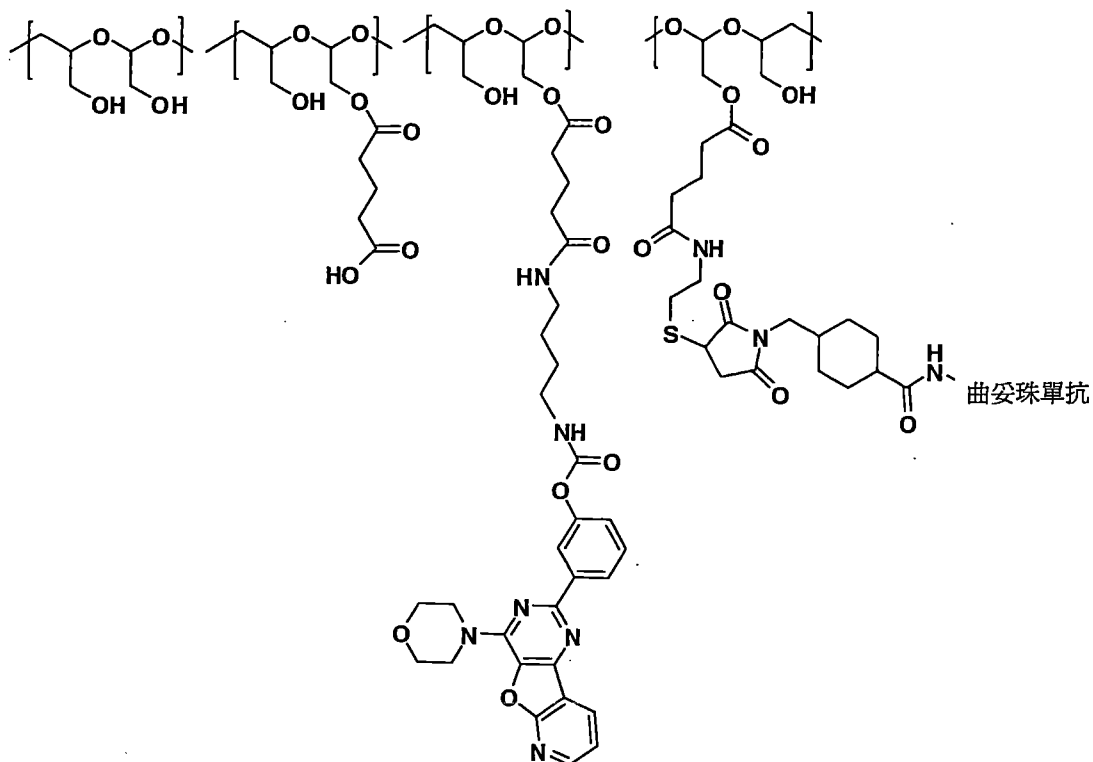
實施例 26 10 kDa PHF-GA- ( PI-103 ) -4-胺基丁基胺甲酸酯-SH 的合成



將 NHS ( 18  $\mu$  L , 96 mg / ml 之於  $\text{CH}_3\text{CN}$  中的儲液 , 1.7 mg ) 、 EDC ( 78  $\mu$  L , 剛製備得之於水中的儲液 , 37.3 mg / mL , 2.9 mg ) , 添加至 10 kDa PHF-GA-SSpy ( GA 25% , SSpY 3.8% , 30 mg , 2.38  $\mu$  mol , 如實施例 5 所記載者製備得的 ) 於 1 : 1  $\text{CH}_3\text{CN} / \text{H}_2\text{O}$  ( 400  $\mu$  L ) 所形成的溶液中 , 接著添加 ( PI-103 ) -4-胺基丁基胺甲酸酯氫氯化物 ( 5.35 mg , 10.7  $\mu$  mol , 如實施例 25 所記載者製備得的 ) 於 1 : 1  $\text{CH}_3\text{CN} / \text{H}_2\text{O}$  ( 200  $\mu$  L ) 所形成的溶液。添加額外的  $\text{CH}_3\text{CN}$  ( 100  $\mu$  L ) , 以改善溶解度。將 pH 調至 5.7-5.8 , 並且於室溫 , 將該混合物攪拌 1 小時。添加

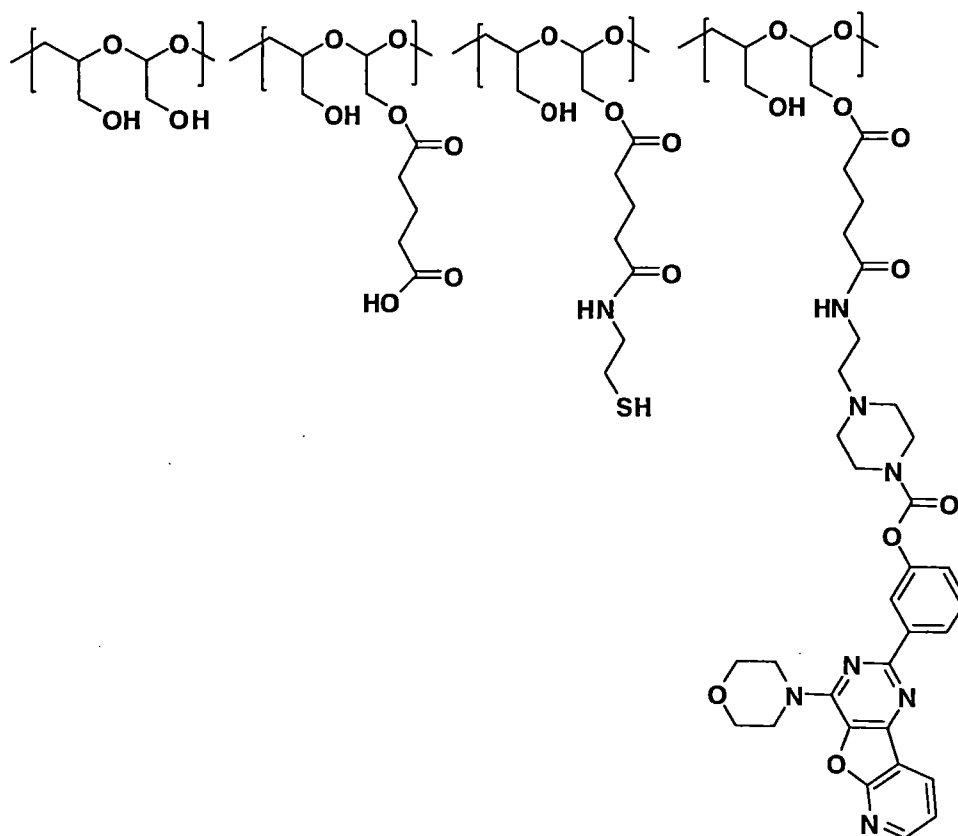
另外的  $\text{CH}_3\text{CN}$  (100  $\mu\text{L}$ ) 並且持續攪拌過夜。粗製反應混合物的 HPLC 分析表明有 92% 的 (PI-103) -4-胺基丁基胺甲酸酯併入。將 pH 調整為 6.0，然後，用 1% 含水  $\text{NaCl}$  (10 mL) 稀釋該粗製的混合物，並且通過 0.2  $\mu\text{m}$  針筒式濾器進行過濾。藉由攪拌式過濾法，於 3 kDa MWCO 再生纖維素膜上及後續之冷凍乾燥，將該粗製的產物純化，而得到一無色固體 (26 mg, 1.82  $\mu\text{mol}$ , 76% 產率)。將該產物 (26 mg, 1.82  $\mu\text{mol}$ ) 溶於 PBS (25 mM, pH 7, 1 mL)，然後用 DTT (10.4 mg, 0.067 mmol) 予以處理。於室溫，將該混合物攪拌約 1 小時，然後，藉由攪拌式過濾法，通過 3 kDa MWCO 再生纖維素膜，進行純化，而得到標題化合物的水溶液。

**實施例 27 10 kDa PHF-GA- (PI-103) -4-胺基丁基胺甲酸酯 - (曲妥珠單抗-MCC) 的合成**



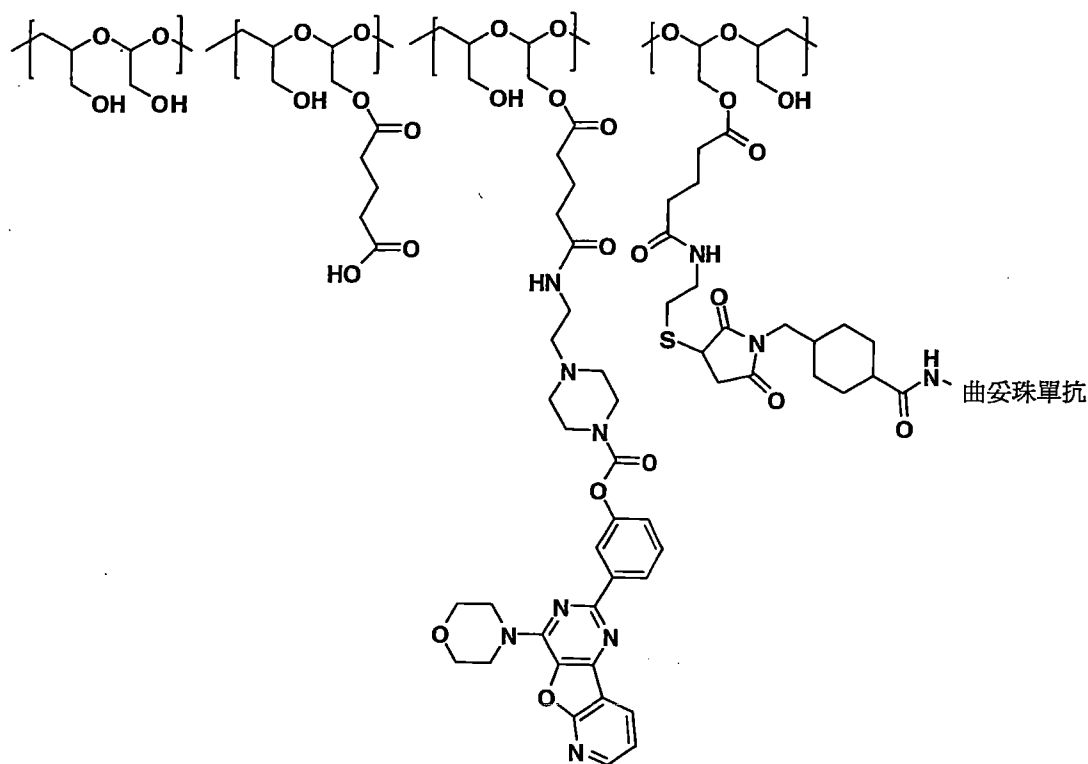
依照與實施例 7 所述者類似的方式，但是使用曲妥珠單抗-MCC (10 mg，如實施例 3 所述者製備得的) 及 10 kDa PHF-GA- (PI-103) -4-胺基丁基胺甲酸酯-SH (11.2 mg，如實施例 26 所述者製備得的)，製備得標題的共軛體。

實施例 28 10 kDa PHF-GA- (PI-103) -4- (2-胺乙基) 哌嗪-1-胺甲酸酯-SH 的合成



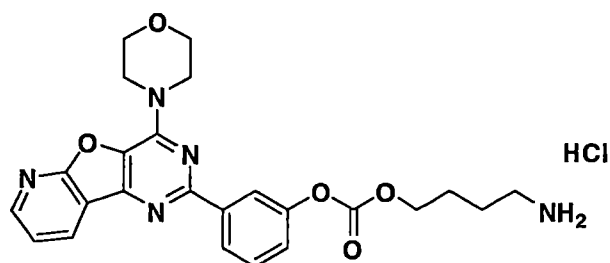
依照與實施例 26 所述者類似的方式，但是使用 10 kDa PHF-GA-SSpy (GA 25%，SSpy 3.8%，30 mg，3.38  $\mu$ mol，如實施例 5 所述者製備得的)、NHS (1.7 mg，15  $\mu$ mol)、EDC (2.88 mg，15  $\mu$ mol) 及 (PI-103) -4-(2-胺乙基) 哌嗪-1-羧酸酯二氫氯化物 (5.49 mg，9.52  $\mu$ mol，如實施例 24 所述者製備得的)，製備得標題化合物。產率 80%。

實施例 29 10 kDa PHF-GA-(PI-103) -4-(2-胺乙基) 哌嗪-1-胺甲酸酯-(曲妥珠單抗-MCC) 的合成



依照與實施例 7 所述者類似的方式，但是使用曲妥珠單抗-MCC (10 mg，如實施例 3 所述者製備得的) 及 10 kDa PHF-GA-(PI-103)-4-(2-胺乙基)哌嗪-1-胺甲酸酯-SH (11.2 mg，如實施例 28 所述者製備得的)，製備得標題的共軛體。

### 實施例 30 (PI-103)-4-胺基丁基甲酸酯氫氯化物



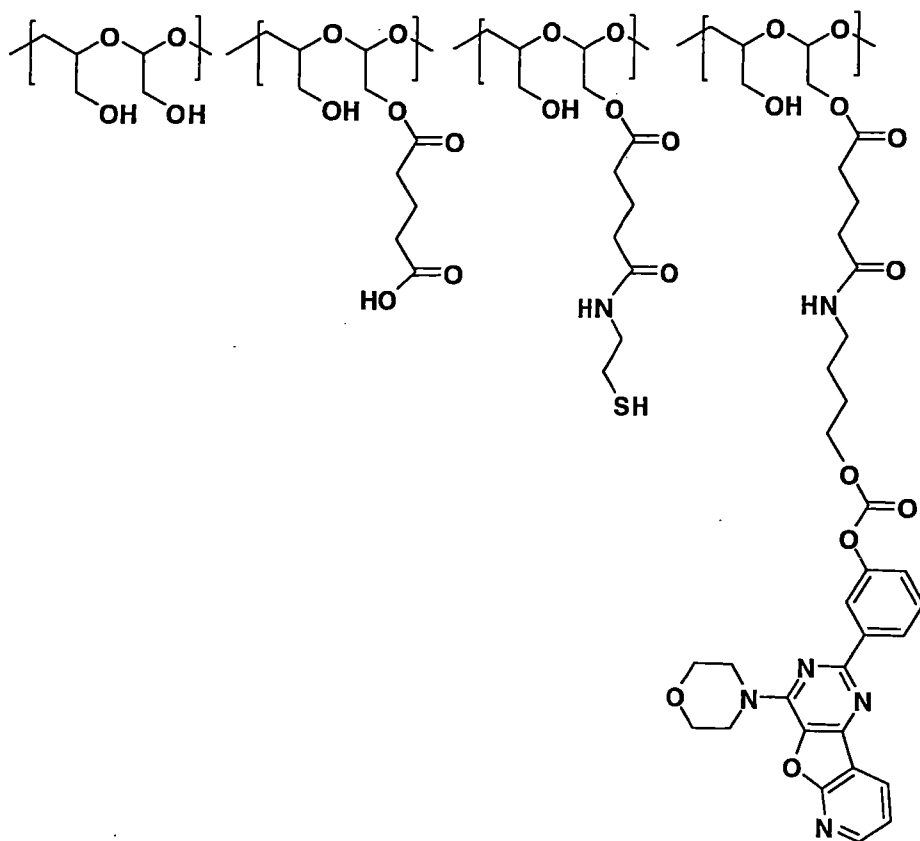
於氫氣中，將 4-羥基丁基胺甲酸第三丁酯 (24.2 mg，0.128 mmol) 及 TEA (18.1  $\mu$ L，0.13 mmol) 於無水 THF (1 mL) 所形成的溶液，添加至三光氣 (13.6 mg，



0.046 mmol) 於無水 THF (0.5 mL) 所形成的冰冷溶液中。於 0°C 攪拌了 1 小時後，將該粗製的氯甲酸酯緩慢地添加至 PI-103 (25 mg, 0.072 mmol) 及 TEA (15.1  $\mu$ L, 0.108 mmol) 於 NMP (0.5 mL) 所形成的溶液中。數分鐘後，於真空中，將 THF 去除並且添加 NMP (0.5 mL)，使該混合物更加均質。於室溫，將所生成的混合物攪拌過夜。添加另外的氯甲酸酯 (如前文所述地，由 45 mg BOC-醇製備得) 及 TEA (15  $\mu$ L)，並且將該反應混合物攪拌 40 分鐘，在該時點，LC/MS 指示有 95% 轉化為所要的產物。用 DCM (150 mL) 稀釋該反應混合物，然後，用水 (2 $\times$ 50 mL)、及鹽水 (50 mL) 予以清洗。令有機相經硫酸鈉乾燥並且於真空中濃縮。於矽膠 (4 g CombiFlash 管柱，乙酸乙酯：己烷，0% 乙酸乙酯 1 分鐘，然後，達至 80% 乙酸乙酯的梯度，歷時 16 分鐘)，將該粗製的產物純化，得到 26 mg 無色薄膜。產率 64%。EMI-MS：C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>，計算值：564.3 (M+H<sup>+</sup>)。實測值：564.1。

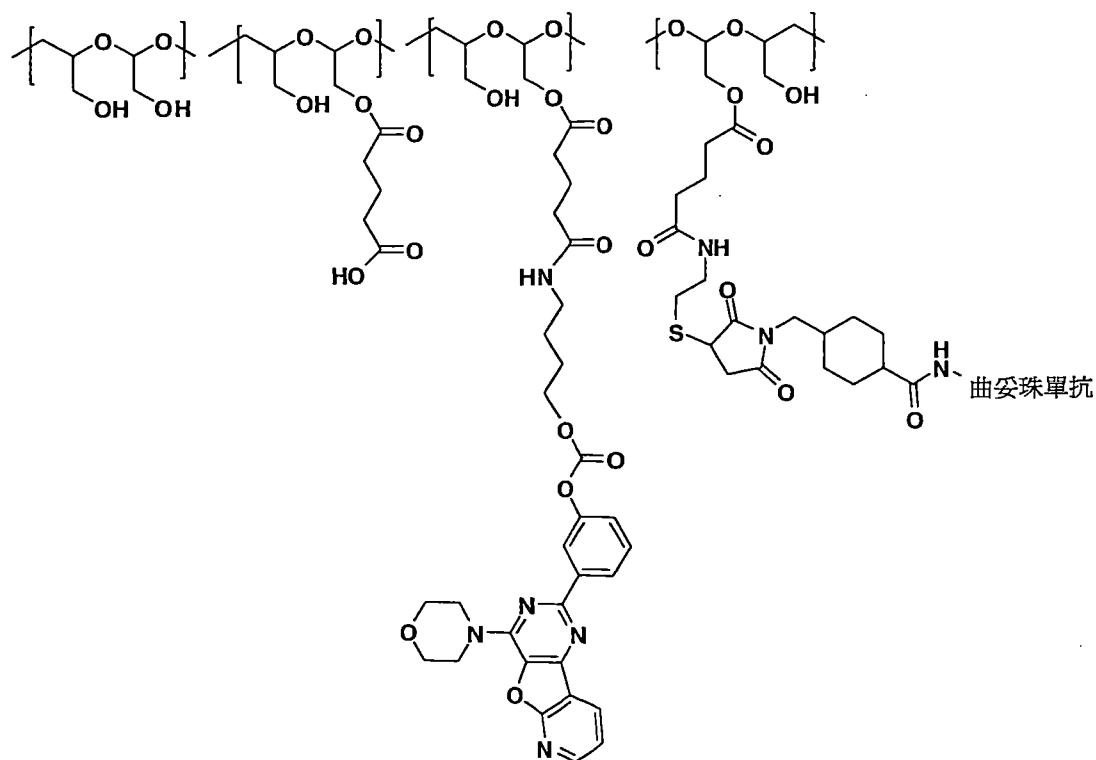
將該經 BOC 保護的甲酸酯溶於 DCM (2 mL)，然後，用 4M HCl (於二噁烷中，4 mL) 予以處理。將所生成的混合物攪拌 3.5 小時，然後，於真空中濃縮。令去保護的甲酸酯自水：CH<sub>3</sub>CN 冷凍乾燥，得到呈淺黃色固體的標題化合物 (21.9 mg, 96% 產率)。EMI-MS：C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>，計算值：464.2 (M+H<sup>+</sup>)。實測值：464.1。

實施例 31 10 kDa PHF-GA- (PI-103) -4-胺基丁基甲酸  
酯-SH 的合成



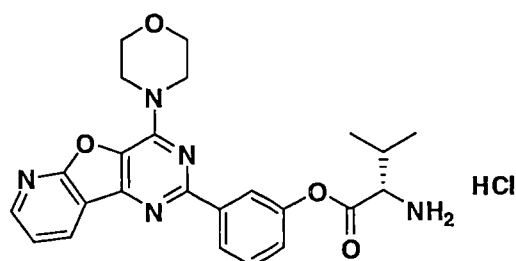
依照與實施例 26 所述者類似的方式，但是使用 10 kDa PHF-GA-SSpy (GA 25%，SSpy 3.8%，30 mg，3.38  $\mu$  mol，如實施例 5 所述者製備得的)、NHS (1.7 mg，15  $\mu$  mol)、EDC (2.88 mg，15  $\mu$  mol) 及 (PI-103) -4-胺基丁基甲酸氫氯化物 (5.35 mg，10.7  $\mu$  mol，如實施例 30 所述者製備得的)，製備得標題化合物。產率 76%。

實施例 32 10 kDa PHF-GA- (PI-103) -4-胺基丁基甲酸  
酯-(曲妥珠單抗-MCC) 的合成



依照與實施例 7 所述者類似的方式，但是使用曲妥珠單抗-MCC (10 mg，如實施例 3 所述者製備得的) 及 10 kDa PHF-GA- (PI-103) - (4-胺基丁基甲酸酯) -SH (11.2 mg，如實施例 31 所述者製備得的)，製備得標題的共軛體。產率 30%。

實施例 33 (PI-103) -(S)-2-胺基-3-甲基丁酸酯氫氯化物的合成

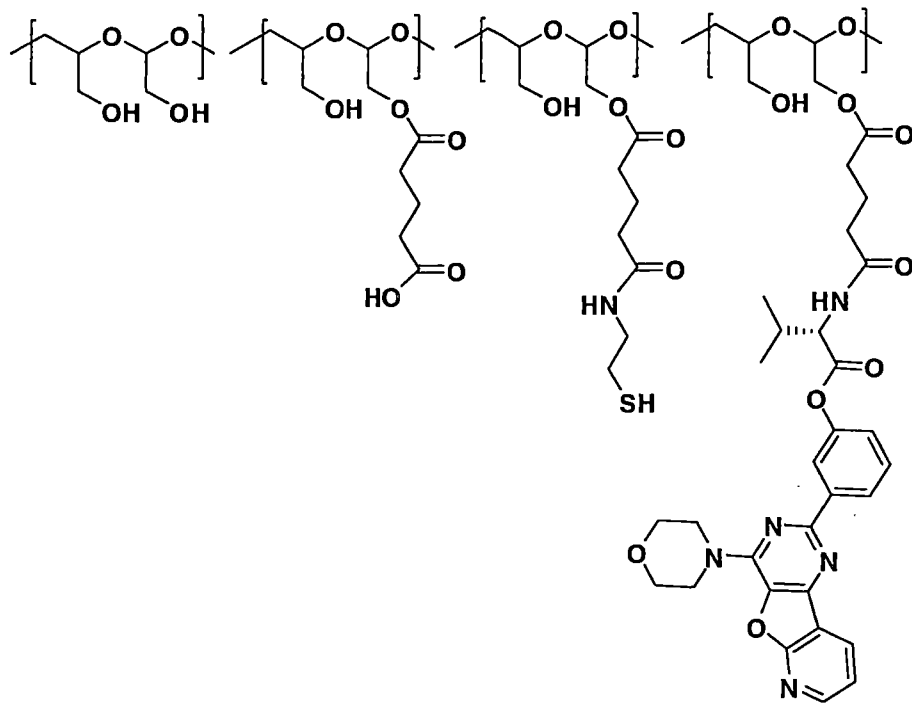


將 HATU (32.7 mg, 0.086 mmol)、DIEA (30.2  $\mu$  L, 0.173 mmol)、及 BOC-Val-OH (0.086 mmol, 18.7

mmol) 於 NMP 所形成的混合物，添加至 PI-103 (25 mg, 0.072 mmol) 於 NMP (~750  $\mu$ L) 所形成的溶液中。在避免光照的情況下，於室溫，將所生成的混合物攪拌 3 天。然後，添加 BOC-Val-OH (15.6 mg, 0.072 mmol)、HATU (27.4 mg, 0.072 mmol)、及 DIEA (25.1  $\mu$ L, 0.144 mmol) 於 NMP (200  $\mu$ L) 所形成的溶液。於 50°C，將該反應混合物攪拌 ~18 小時，然後，添加 DMAP (0.072 mmol, 8.8 mg)。於 50°C，將該混合物攪拌另外 1.5 小時，接著，用稀釋的酸，將反應淬熄。用 DCM 稀釋該反應混合物，然後用水 (2 $\times$ 50 mL) 及鹽水 (50 mL) 予以清洗。於矽膠上 (4 g CombiFlash 管柱，乙酸乙酯：己烷，0% 乙酸乙酯保持 1 分鐘，然後，達至 50% 乙酸乙酯的梯度，歷時 16 分鐘)，將該經 BOC 保護的纈胺酸酯純化。

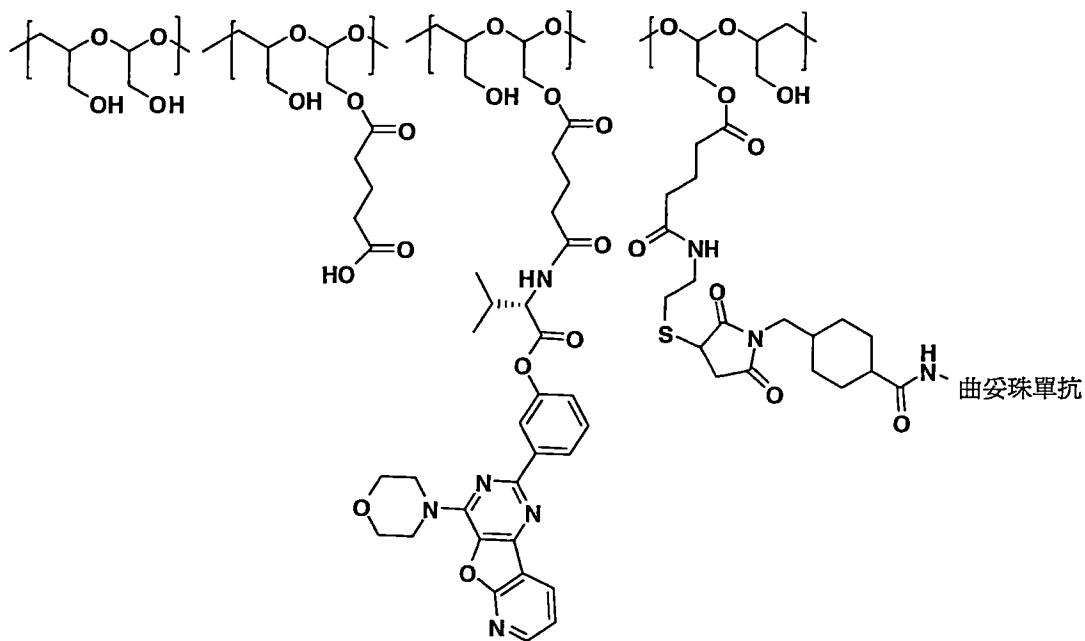
將該經 BOC 保護的纈胺酸酯溶於 DCM (5 mL)，然後，用 4M HCl (於二噁烷中，5 mL) 予以處理。於室溫，將該混合物攪拌 6 小時，然後，於真空中，濃縮至乾。令該去保護的纈胺酸酯自水：CH<sub>3</sub>CN 冷凍乾燥，得到呈淺黃色固體的標題化合物 (13.6 mg, 總產率 39%)。EMI-MS：C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>，計算值：448.2 (M+H<sup>+</sup>)。實測值：448.2。

實施例 34 10 kDa PHF-GA- (PI-103) -(S)-2-胺基-3-甲基丁酸酯-SH 的合成



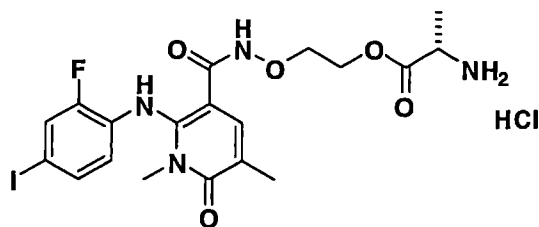
依照與實施例 26 所述者類似的方式，但是使用 10 kDa PHF-GA-SSpy (GA 25%，SSpy 3.8%，41.1 mg，3.38  $\mu$ mol，如實施例 5 所述者製備得的)、NHS (2.81 mg，25  $\mu$ mol)、EDC (4.85 mg，25  $\mu$ mol) 及 (PI-103) -(S)-2-胺基-3-甲基丁酸酯氫氯化物 (6.38 mg，13  $\mu$ mol，如實施例 33 所述者製備得的)，製備得標題化合物。

實施例 35 10 kDa PHF-GA- (PI-103) -(S)-2-胺基-3-甲基丁酸酯 - (曲妥珠單抗-MCC) 的合成



依照與實施例 7 所述者類似的方式，但是使用曲妥珠單抗-MCC (10 mg，如實施例 3 所述者製備得的) 及 10 kDa PHF-GA-(PI-103)-(S)-2-胺基-3-甲基丁酸酯-SH (11.2 mg，如實施例 34 所述者製備得的)，製備得標題的共軛體。

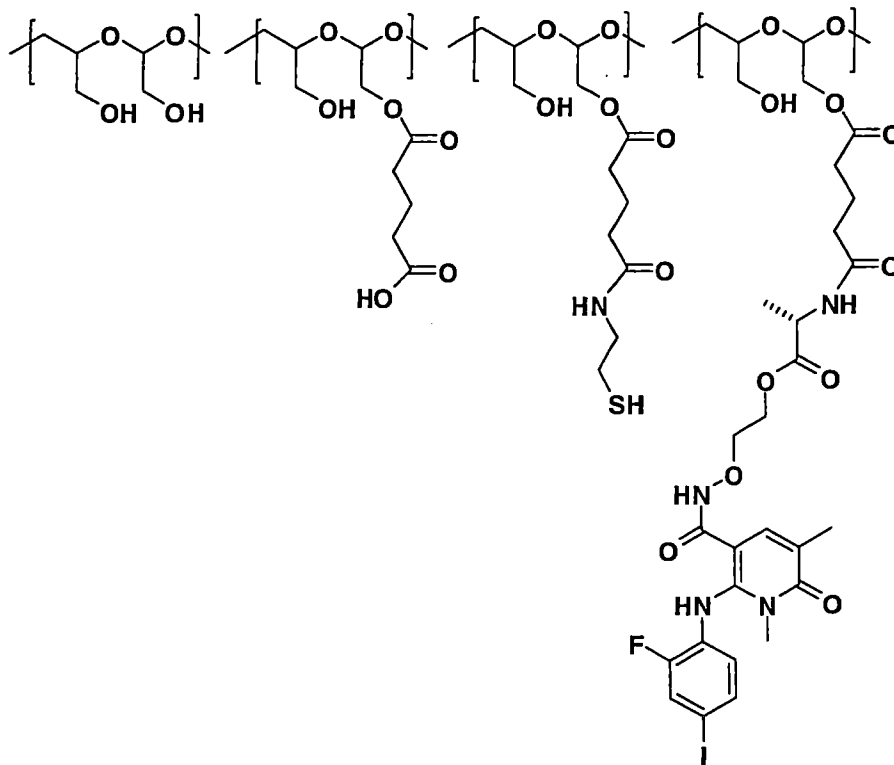
### 實施例 36 (AZD 8330)-(S)-2-胺基丙酸酯氫氯化物的合成



將 DIC (20.5 mg, 0.163 mmol) 添加至 BOC-Ala-OH (6.15 mg, 0.325 mmol) 於無水 THF (1.5 mL) 所形成的溶液中。於氫氣中，將所生成的混合物冷卻至 0°C 並且予以攪拌 10-15 分鐘。添加 AZD 8330 (50 mg, 0.108

mmol) 與 DMAP (1.3 mg, 0.0108 mmol) 於無水 THF (1.5 mL) 所形成的混合物，並且在避免光照的情況下，於室溫下，將該反應混合物攪拌 1.5 小時。用乙酸乙酯稀釋該反應混合物，然後，先後用飽和的氯化銨及鹽水清洗。令有機相經硫酸鈉乾燥，然後，於真空中濃縮。於矽膠上 (Combiflash 管柱，丙酮：DCM，0% 丙酮保持 1-2 分鐘，然後，達至 20% 丙酮的梯度)，將粗製物純化，得到 37 mg 無色固體。將該固體溶於 DCM (5 mL)，然後，用 4M HCl (於二噁烷中，10 mL) 予以處理。在避免光照的情況下，於室溫，將該混合物攪拌大約 5 小時。於真空中，將溶劑移除，並且將殘留物冷凍乾燥，得到呈淺橘色固體的標題化合物 (22.4 mg, 總產率 39%)。

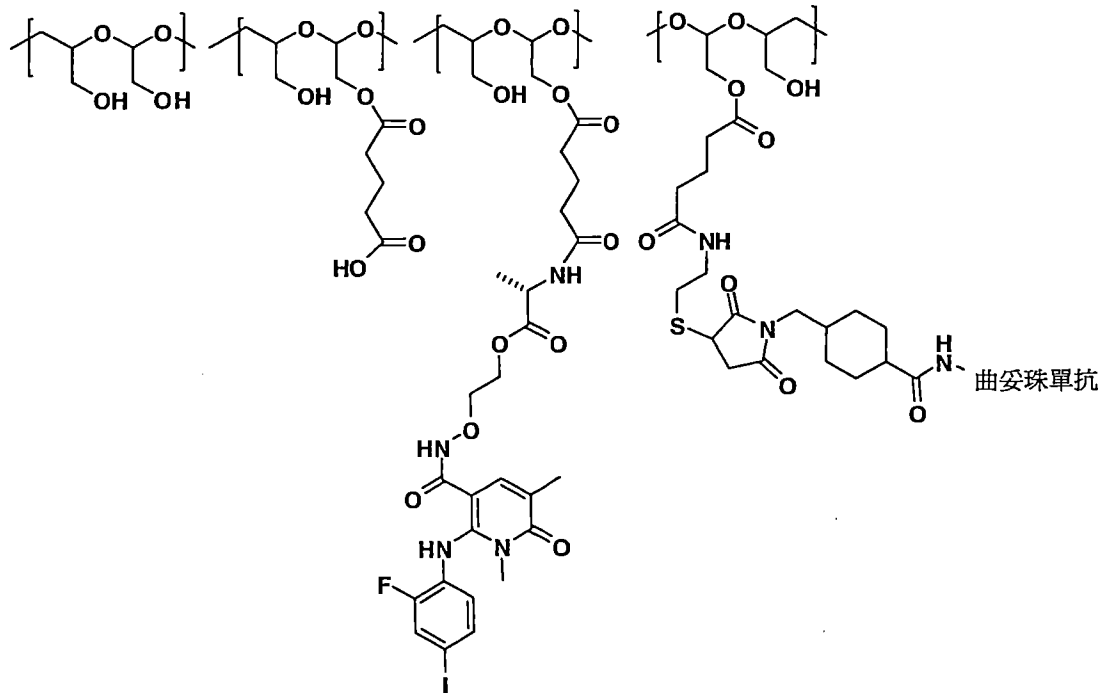
**實施例 37 10 kDa PHF-GA- (AZD 8300) -(S)-2-胺基丙酸酯-SH 的合成**



依照與實施例 26 所述者類似的方式，但是使用 10 kDa PHF-GA-SSpy (GA 25%，SSpy 3.8%，30 mg，3.38  $\mu\text{mol}$ ，如實施例 5 所述者製備得的)、NHS (1.7 mg，15  $\mu\text{mol}$ )、EDC (2.88 mg，15  $\mu\text{mol}$ ) 及 (AZD 8300) - (S)-2-胺基丙酸酯氫氯化物 (6.44 mg，9.9  $\mu\text{mol}$ ，如實施例 36 所述者製備得的)，製備得標題化合物。

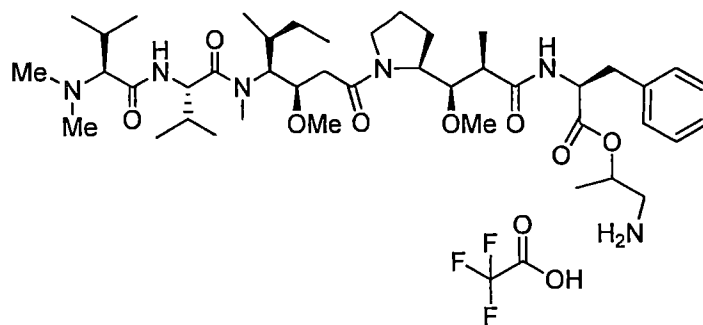
**實施例 38 10 kDa PHF-GA- (AZD 8330) - (S)-2-胺基丙酸酯 - (曲妥珠單抗 -MCC) 的合成**





依照與實施例 7 所述者類似的方式，但是使用曲妥珠單抗-MCC（10 mg，如實施例 3 所述者製備得的）及 10 kDa PHF-GA-（AZD 8330）-(S)-2-胺基丙酸酯氫氯化物-SH（15.2 mg，如實施例 37 所述者製備得的），製備得標題化合物。AZD 8330 與抗體之莫耳比係平均為約 2：1 至 6：1。

### 實施例 39 三氟乙酸 1-胺基丙-2-基-奧瑞斯坦汀 F 的合成

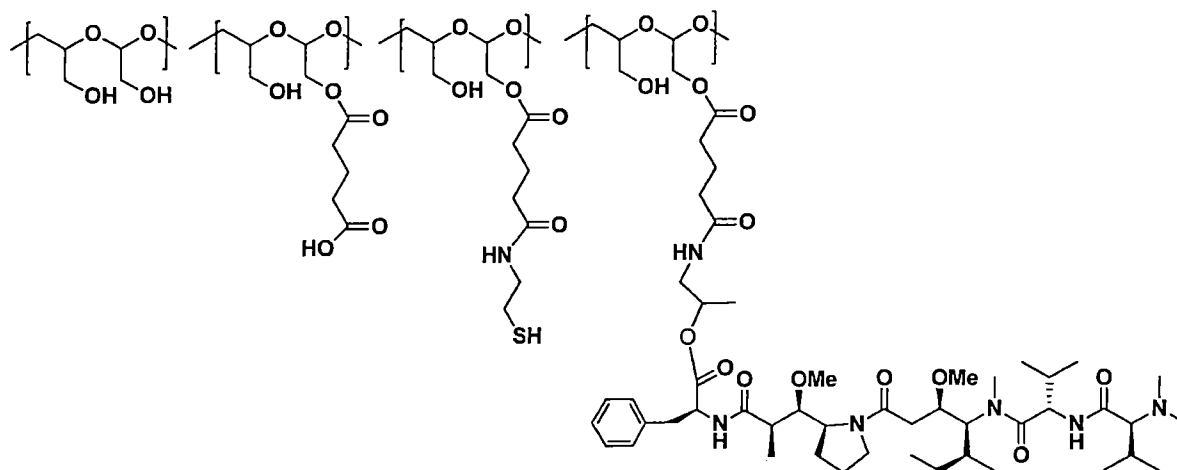


將二異丙基碳二亞胺（68.5  $\mu$ L，0.422 mmol）添加至在 5 mL 二氯甲烷中的奧瑞斯坦汀 F（150.0 mg，0.201

mmol) 及 HOBt (32.6 mg, 0.241 mmol)。於 0°C，將該混合物攪拌 10 分鐘，在該時點，可觀察到沉澱物。添加第三丁基-2-羥丙基胺甲酸酯 (881.0 mg, 5.03 mmol, 於 2 mL 二氯甲烷中)。於 45°C、密封玻璃瓶中、攪拌該反應混合物，並且經由 LCMS 監視反應的進展。在 2.5 及 6 小時，添加另外的 HOBt (30.0 mg, 0.222 mmol)，並且將該混合物攪拌 18 小時。添加另外的 HOBt (54.3 mg, 0.402 mmol) 及二異丙基碳二亞胺 (43.1 mg, 0.342 mmol) 並且於 45°C，將該混合物攪拌另外的 9 小時，在該時點，LCMS 顯示起始物完全消失。於減壓下，將溶劑移除並且將殘留物溶於 3 mL DMF。經由製備 HPLC (10-90 溶劑 B 梯度，歷時 10 分鐘，用 0.1% TFA / 水，0.1% TFA / CH<sub>3</sub>CN 洗提)，將試樣純化。經由冷凍乾燥法，將水去除，得到呈白色固體的標題化合物。

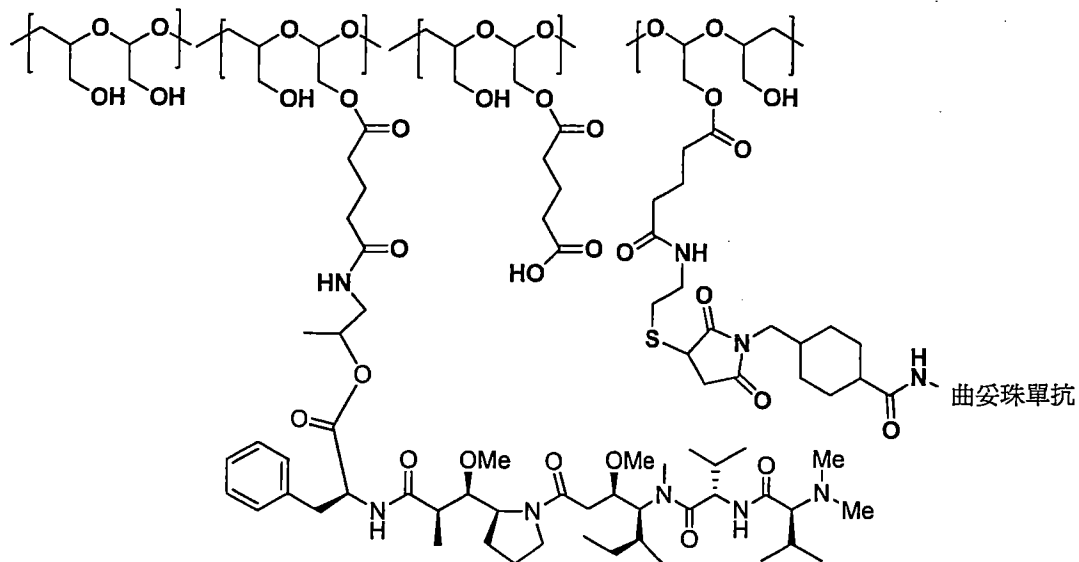
將 1-(第三丁氧羰基胺基)丙-2-基-奧瑞斯坦汀 F (150 mg, 0.166 mmol) 納入二氯甲烷 (5 mL) 及 2,2,2-三氟乙酸 (0.256 mL, 3.32 mmol) 中。於 23°C，將該混合物攪拌 30 分鐘，在該時點，LC / MS 顯示轉化完全。於減壓下，將溶劑減少至 1 mL。將該溶液逐滴地添加至攪拌中的乙醚中，過濾收集得到呈白色固體的標題化合物 (27.5 mg, 0.027 mmol, 16%)。

**實施例 40 10 kDa PHF-GA-(1-胺基丙-2-基-奧瑞斯坦汀 F)-SH 的合成**



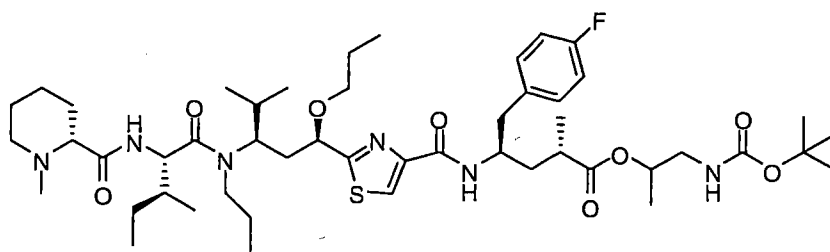
將 10K PHF-GA (28%) -SSpyr (10%) (76.0 mg, 5.93  $\mu$ mol, 如實施例 5 所述者製備得的) 納入水 (5 mL) 及乙腈 (3 mL) 中並且予以冷卻至 0°C。添加 NHS (6.82 mg, 0.059 mmol, 於 500  $\mu$ L 水中), 接著添加三氟乙酸 1-胺基丙-2-基-奧瑞斯坦汀 F (27.5 mg, 0.027 mmol, 如實施例 39 所述者製備得的) 及 EDC (11.4 mmol, 0.059 mmol, 於 500  $\mu$ L 水中)。用 0.1N 氫氧化鈉, 將 pH 調整至 6, 並且將該反應混合物溫熱至室溫並且攪拌過夜。用 1M 碳酸氫鈉, 將 pH 調至 7.5, 並且添加 (2S,3S) -1,4-二氫硫基丁-2,3-二醇 (100 mg, 0.648 mmol)。於 23°C, 將該混合物攪拌 30 分鐘, 用水予以稀釋至 15 mL, 並且經由透析法, 通過 3K 再生纖維素膜, 用 1% 氯化鈉 / 水 (3 $\times$ 10 mL) 及水 (3 $\times$ 10 mL) 洗提, 進行純化。將試樣 (76 mg) 稀釋至 5 mL 並且將其儲存於 2-8°C。

實施例 41 10 kDa PHF-GA- (1-胺基丙-2-基-奧瑞斯坦汀 F) - (曲妥珠單抗-MCC) 的合成



依照與實施例 7 所述者類似的方式，但是使用曲妥珠單抗-MCC (5 mg, 如實施例 3 所述者製備得的) 及 10 kDa PHF-GA- (1-胺基丙-2-基-奧瑞斯坦汀 F) -SH (4.44 mg, 如實施例 40 所述者製備得的, GA 19%, SH 4.8%) , 製備得標題共軛體。

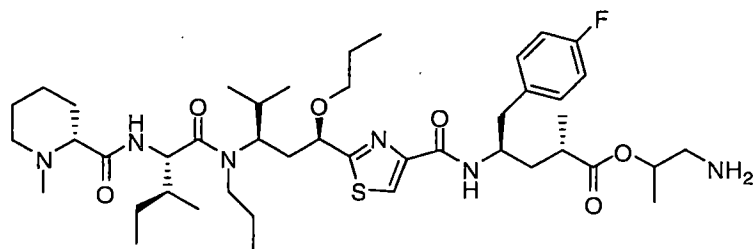
#### 實施例 42 RD-S1-BOC-胺的合成



將 RD-S1 (48.5 mg, 0.055 mmol, 根據 WO 2008/138561 所記載的程序製備得的) 納入  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL) 中, 並且將該溶液冷卻至  $0^\circ\text{C}$ 。添加 EDC (0.127 mL, 0.82 mmol) 及 N,N-二甲基吡啶-4-胺 (33.4 mg, 0.273 mmol)。於  $0^\circ\text{C}$ , 將該反應混合物攪拌 20 分

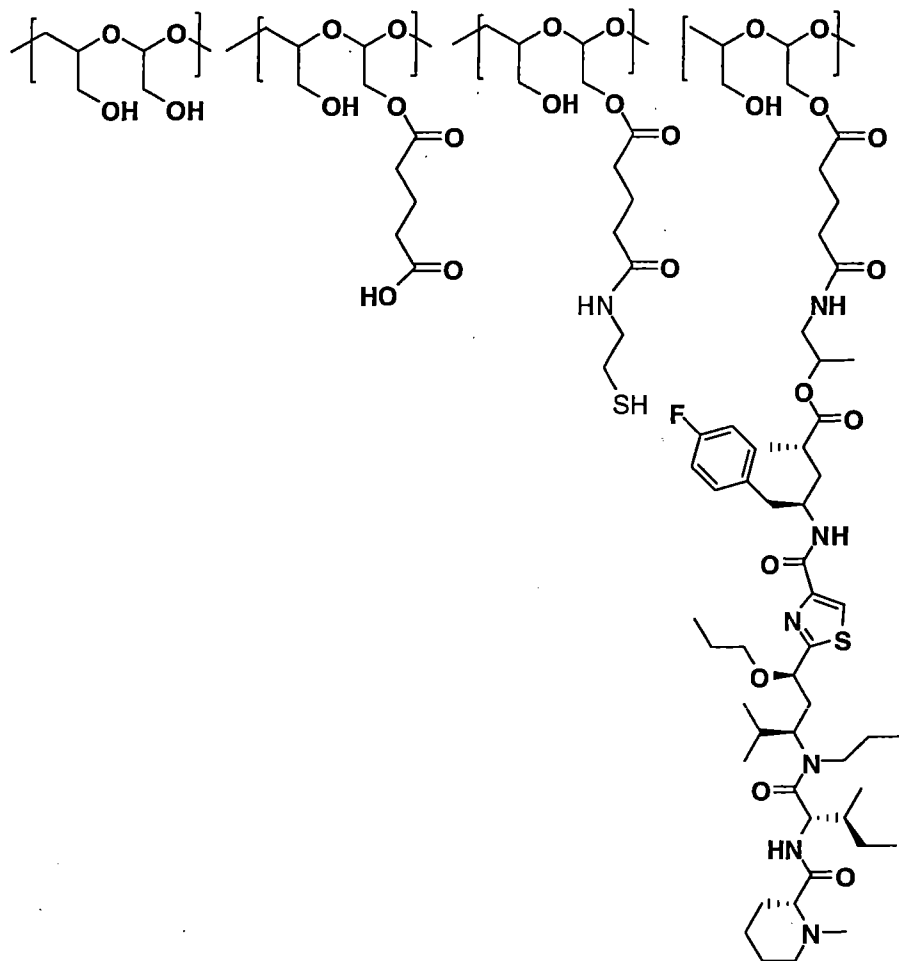
鐘，然後，添加 2-羥丙基胺甲酸第三丁酯（0.094 mL，0.546 mmol）。令該反應混合物溫熱至室溫，並且予以攪拌 24 小時。藉由製備 HPLC（用 0.1% TFA / CH<sub>3</sub>CN 及 0.1% TFA / 水洗提），以及接著進行的冷凍乾燥，將試樣純化，得到呈米黃色固體的標題化合物（20.3 mg，40% 產率）。

#### 實施例 43 RD-S1-胺的合成



將 RD-S1-BOC-胺（20.3 mg，0.022 mol，如實施例 42 所敘述者製備得的）納入 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>（0.500 mL）並且予以冷卻至 0℃。逐滴地添加 2,2,2-三氟乙酸（200 μL，2.61 mmol），然後，於室溫下攪拌 30 分鐘。於減壓下，將溶劑移除。將生成的油狀物納入 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>，接著添加乙醚，而得到成米黃色固體的標題化合物（18.1 mg，100% 產率）。

#### 實施例 44 PHF-GA-RD-S1-胺-SH 的合成

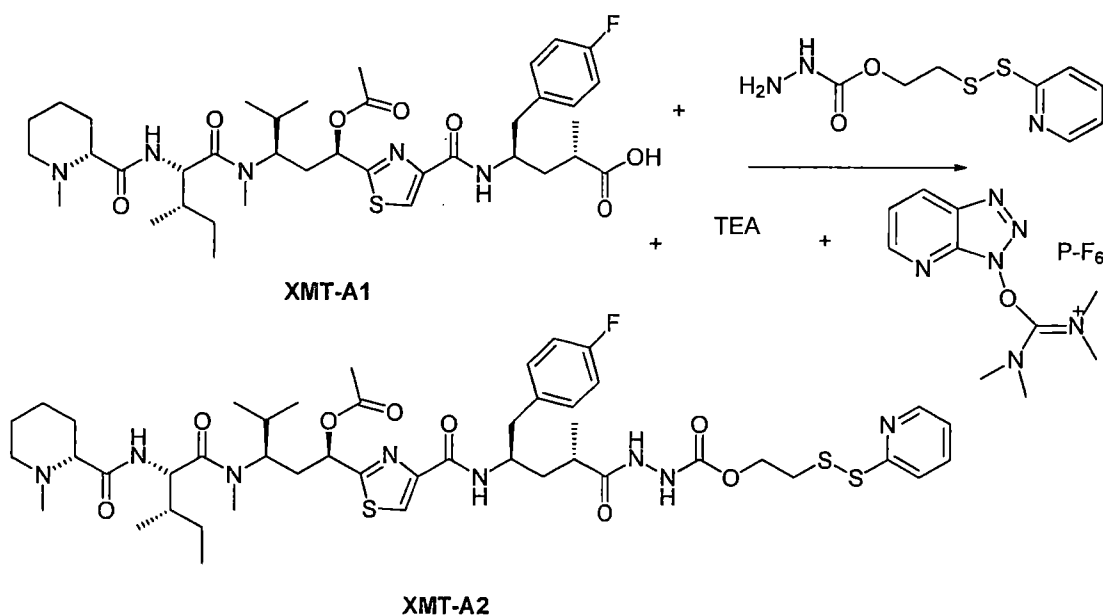


將 PHF-GA-SSpy ( 40.2 mg , 3.19  $\mu$  mol , PHF-GA-SSpy 係如實施例 5 所述者製備得的 ) 納入水 ( 2 mL ) 與  $\text{CH}_3\text{CN}$  ( 2 mL ) 的混合物中 , 並且予以冷卻至  $0^\circ\text{C}$  。添加 NHS ( 3.67 mg , 0.032 mmol ) , 然後添加 EDC ( 6.12 mg , 0.032 mmol ) 與 RD-S1-胺 ( 18.1 mg , 0.019 mmol , 如實施例 43 所述者製備得的 ) 於水 ( 1 mL ) 所形成的溶液。將所生成之混合物的 pH 調至 6.0-6.5 , 然後 , 於室溫攪拌過夜。用 1M  $\text{NaHCO}_3$  將 pH 調至 7.5 , 並且添加 DTT ( 10 mg , 0.065 mmol ) 。於室溫 , 將該反應混合物攪拌 30 分鐘 , 用水予以稀釋至 15 mL , 令其過濾通過 2 微米濾器 , 並且藉由透析法 , 使用再生纖維素膜 ( 3 K MW 截留 )

，先後以 1% NaCl / 水 (3×10 mL) 及水 (2×10 mL) 清洗，進行純化。標題化合物係以 61% 產率 (基於土布立辛) 製備的。SH 含量 3.8%。

於前述程序中，用其他的藥物部分體或藥物衍生物取代 RD-S1-胺，可合成得其他藥物-聚合物共軛體。

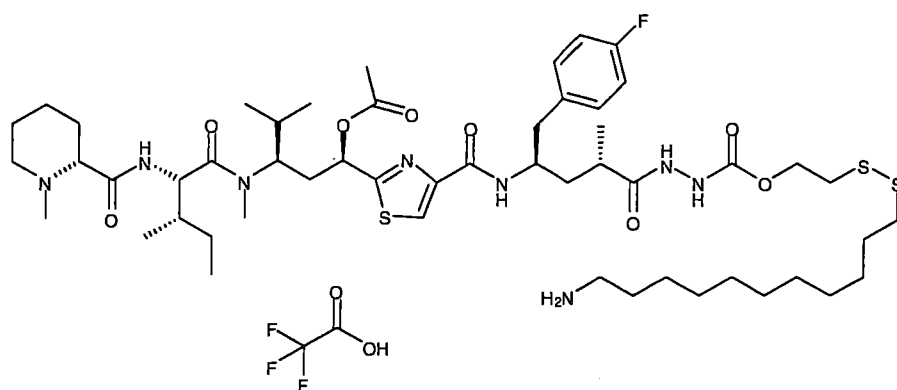
#### 實施例 45 XMT-A2 的合成



於 0°C、氬氣下，將 TEA (1.88 μL, 0.013 mmol) 添加製 XMT-A1 (5.03 mg, 6.74 μmol) 於 DMF (33 μL) 所形成的溶液中。將該混合物攪拌 5 分鐘，然後，添加胍羧酸 (2-(吡啶-2-基二巰基) 乙酯 (2.48 mg, 10.1 μmol，於 20 μL DMF 中) 及 HATU (3.85 mg, 10.1 μmol)。將該反應混合物溫熱至室溫，予以攪拌 2.5 小時，用水 (70 μL) 及 CH<sub>3</sub>CN (1 mL) 的混合物稀釋，然後，藉由製備 HPLC (用 0.1% TFA / CH<sub>3</sub>CN 及 0.1% TFA / 水洗提)，予以純化，接著進行冷凍乾燥，而得到呈白色固體的標

題化合物 ( 8.64 mg , 65.2% ) 。

#### 實施例 46 XMT-A3 的合成

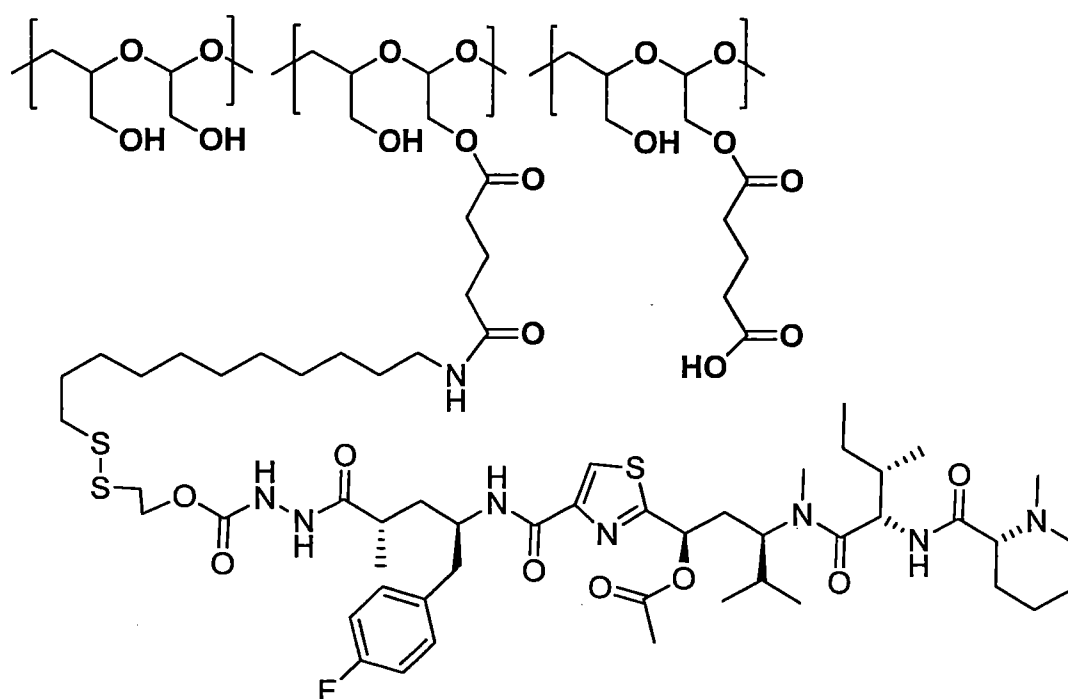


XMT-A3

將 XMT-A2 ( 11.9 mg , 0.012 mmol , 如實施例 45 所述者製備得的 ) 溶於 DMF ( 0.3 mL ) 並且於 0°C , 添加 11-胺基十一碳烷-1-硫醇氫氯化物 ( 29.5 mg , 0.123 mmol , 於 0.3 mL DMF 中 ) 。將該反應混合物溫熱至室溫並且予以攪拌 2 天 , 用水 ( 2 mL ) 稀釋並且藉由製備 HPLC 進行純化 , 接著冷凍乾燥 , 而得到呈白色固體的標題化合物 ( 6.02 mg , 46% 產率 ) 。

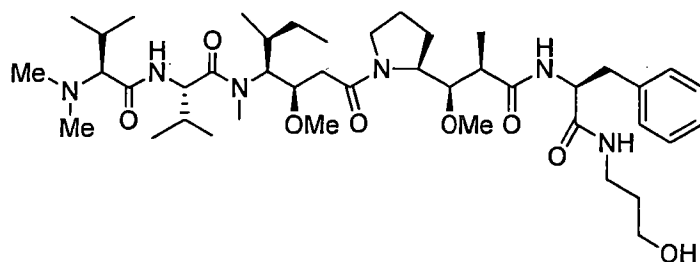
#### 實施例 47 70 kDa PHF-GA- ( XMT-A3 ) 的合成





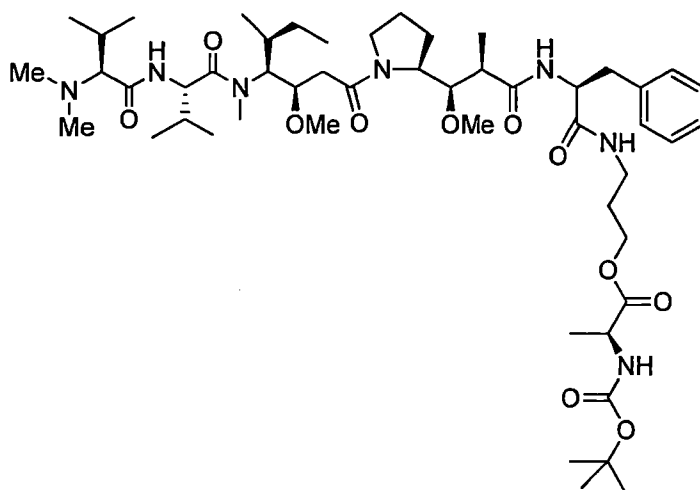
將 70 kDa PHF-GA ( 57.4 mg , 0.217 mmol , 如實施例 2 所述者 , 使用 70 kDa PHF 、 9% GA 製備得的 ) 溶於水 ( 2.17 mL ) 與 DMF ( 0.05 mL ) 的混合物中。添加 XMT-A3 ( 12.8 mg , 10.9  $\mu$  mol , 如實施例 46 所述者製備得的 , 於 0.05 mL DMF 中 ) 並且將 pH 調整為 5 至 6。將所生成的溶液冷卻至 0°C 並且在 4 小時期間 , 逐份地添加 EDC ( 4.16 mg , 0.022 mmol )。於 pH 5.0 至 6.0 下 , 將該反應混合物攪拌 6 小時。藉由粒徑篩析層析法進行純化 ( 用水洗提 ) , 得到標題化合物 ( 40 mg , 5 重量% 土布立辛 )。

實施例 48 奧瑞斯坦汀 F-羥丙基醯胺的合成



將奧瑞斯坦汀 F (150 mg, 0.201 mmol)、HATU (153.0 mg, 0.402 mmol)、及二異丙基乙胺 (108  $\mu$ L, 0.603 mmol) 納入 DMF (5 mL)，並且添加 3-胺基丙-1-醇 (45.9  $\mu$ L, 0.603 mmol)。於 23°C，將該混合物攪拌 45 分鐘，在該時點，LCMS 分析顯示起始物完全消失。於高真空中，將體積減至 1.4 mL，接著經由製備 HPLC (歷時 20 分鐘的 10-90 溶劑 B 梯度，用 0.1% TFA / 水、0.1% TFA / CH<sub>3</sub>CN 洗提)，進行純化，得到呈白色固體的標題化合物 (109 mg, 產率 68%)。

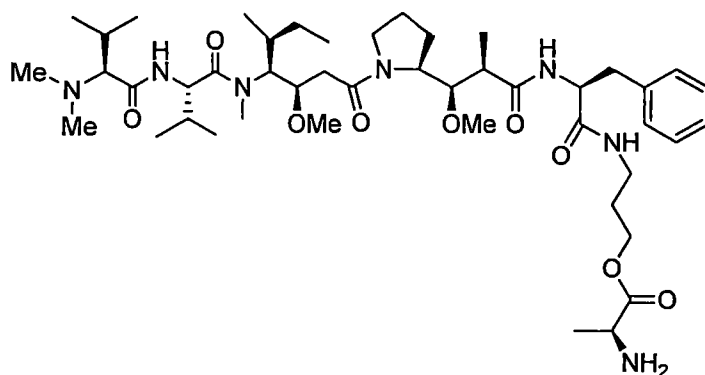
實施例 49 奧瑞斯坦汀 F-經丙基醯胺 Boc-L-丙胺酸的合成



將 BOC-L-丙胺酸 (117.0 mg, 0.618 mmol) 及 DMAP (94.0 mg, 0.772 mmol) 納入二氯甲烷，然後，添加二

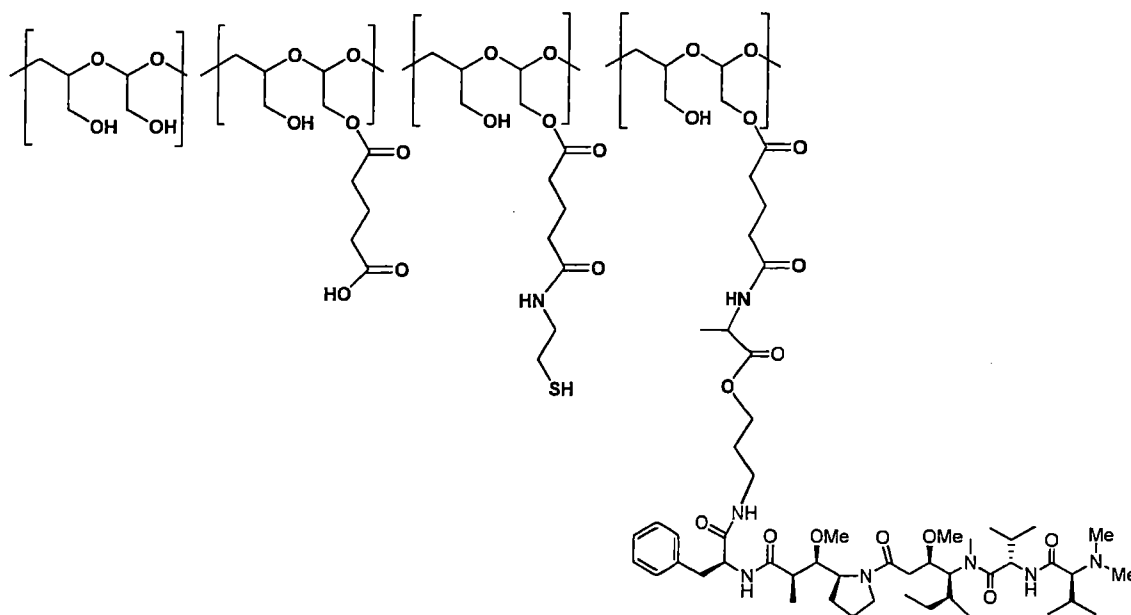
異丙基碳二亞胺 (52.6  $\mu$ L, 0.340 mmol)。將該反應混合物冷卻至 0°C 並且予以攪拌 10 分鐘，之後，添加奧瑞斯坦汀 F-羥丙基醯胺 (124 mg, 0.154 mmol, 如實施例 48 所述者製備得的)。將該反應混合物溫熱至 23°C 並且予以攪拌 18 小時。經由製備 HPLC 進行純化，接著，經由冷凍乾燥去除水，得到呈米黃色固體的標題化合物 (112 mg, 產率 75%)。

#### 實施例 50 奧瑞斯坦汀 F-羥丙基醯胺-L-丙胺酸的合成



將奧瑞斯坦汀 F-羥丙基醯胺 Boc-L-丙胺酸 (112 mg, 0.115 mmol, 如實施例 49 所述者製備得的) 納入二氯甲烷 (3 mL) 並且添加過量的三氟乙酸。於 23°C，將該混合物攪拌 1 小時，並且於高真空下，將溶劑移除。將生成的油狀物納入二氯甲烷 (1.5 mL) 並且進行自乙醚 (30 mL) 的沉澱析出，而得到呈白色固體的標題化合物 (96.2 mg, 85%)。

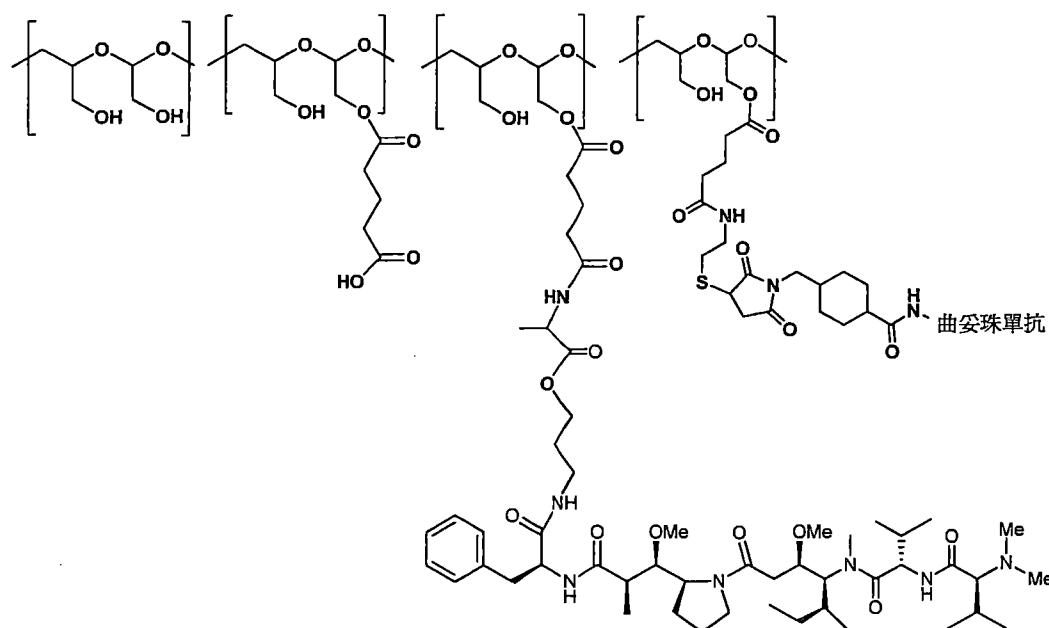
#### 實施例 51 10K PHF-GA-SH- (奧瑞斯坦汀 F-羥丙基醯胺-L-丙胺酸) 的合成



將 10K PHF-GA ( 28% ) -SSPyr ( 10% ) ( 135.0 mg , 10.49  $\mu$  L , 如實施例 5 所述者製備得的 ) 納入水 ( 8 mL ) 及乙腈 ( 4 mL ) 並且予以冷卻至 0 $^{\circ}$ C 。添加 1-NHS ( 12.07 mg , 0.105 mmol ) , 接著添加 EDC ( 20.11 mg , 0.105 mmol ) 及奧瑞斯坦汀 F-羥丙基醯胺 -L-丙胺酸 ( 52.02 mg , 0.047 mmol , 如實施例 50 所述者製備得的 ) 。用 0.1 N 氫氧化鈉將 pH 調整為 6 , 並且於 23 $^{\circ}$ C , 將該混合物攪拌 18 小時。用 1M 碳酸氫鈉將 pH 調整為 7.5 , 並且添加 ( 2S,3S ) -1,4-二氫硫基丁 -2,3-二醇 ( 90 mg , 0.583 mmol ) 。於 23 $^{\circ}$ C , 將該混合物攪拌 30 分鐘 , 然後 , 用水予以稀釋至 15 mL 。經由透析法 , 通過 3K 再生纖維素膜 , 用 1% 氫氧化鈉 / 水 ( 3 $\times$ 10 mL ) 及水 ( 3 $\times$ 10 mL ) 洗提 , 將該物質純化。將試樣稀釋至 5 mL 並且儲存於 2-8 $^{\circ}$ C ( 145.0 mg , 奧瑞斯坦汀 F 14.06 mg / mL ) 。

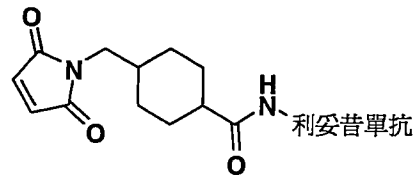
實施例 52 10kDa PHF-GA- ( 奧瑞斯坦汀 F-羥丙基醯胺 -

## L-丙胺酸) - (曲妥珠單抗-MCC) 的合成



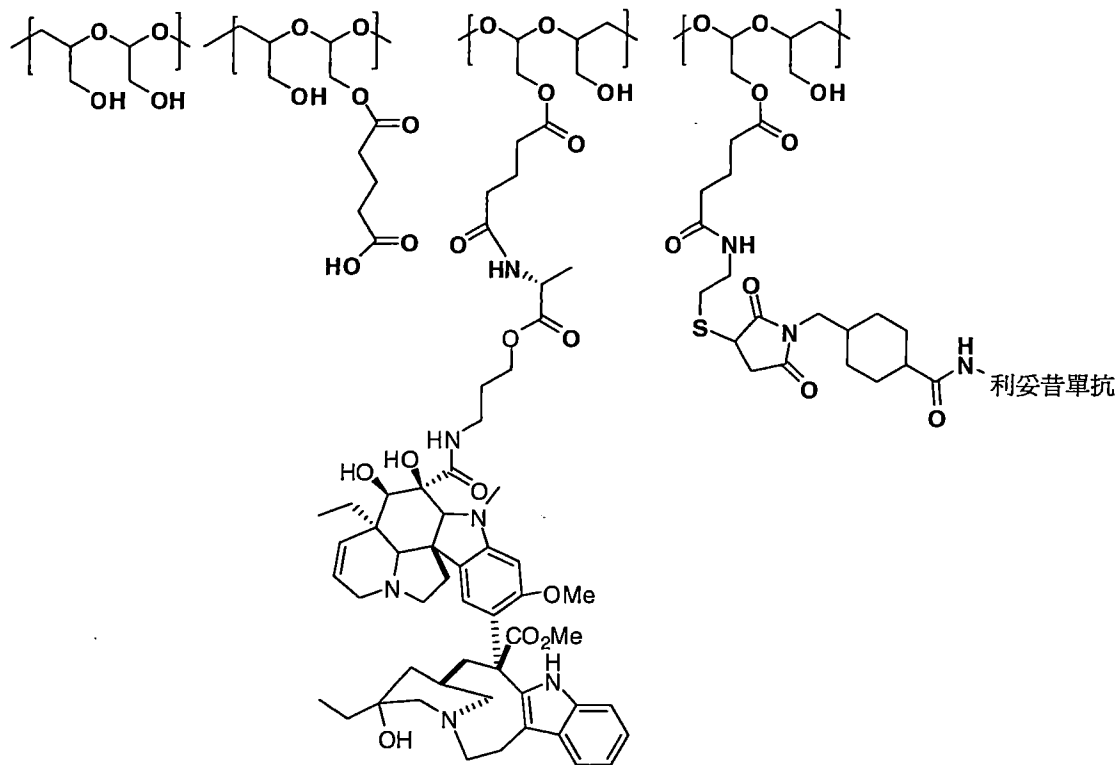
將 10 kDa PHF-GA-SH- (奧瑞斯坦汀 F-羥丙基醯胺-L-丙胺酸) (106 mg, 如實施例 51 所述者製備得的, 於 10 mL 水中) 添加至曲妥珠單抗-MCC (400 mg, 如實施例 3 所述者製備得的)。於室溫、pH 7.0 下, 將該溶液攪拌 4 小時。藉由凝膠過濾法, 使用 Superpose-6 管柱, 以 PBS 為洗提劑, 將生成的產物純化 (50% 產率)。SEC 所測得之 PHF-GA- (奧瑞斯坦汀 F-羥丙基醯胺-L-丙胺酸) - (曲妥珠單抗-MCC) 的分子量為約 170 kDa。LC-MS 所測得之奧瑞斯坦汀 F 含量顯示奧瑞斯坦汀 F 相對於抗體的平均莫耳比為約 20:1 至 22:1。就第 3 圖所用之 PHF-GA- (奧瑞斯坦汀 F-羥丙基醯胺-L-丙胺酸) - (曲妥珠單抗-MCC) 而言, 奧瑞斯坦汀 F 相對於曲妥珠單抗的比例為約 20:1 至 22:1, 且就第 8 圖所用者而言, 奧瑞斯坦汀 F 相對於曲妥珠單抗的比例為約 24:1 至 28:1。

### 實施例 53 利妥昔單抗-MCC 衍生物的合成



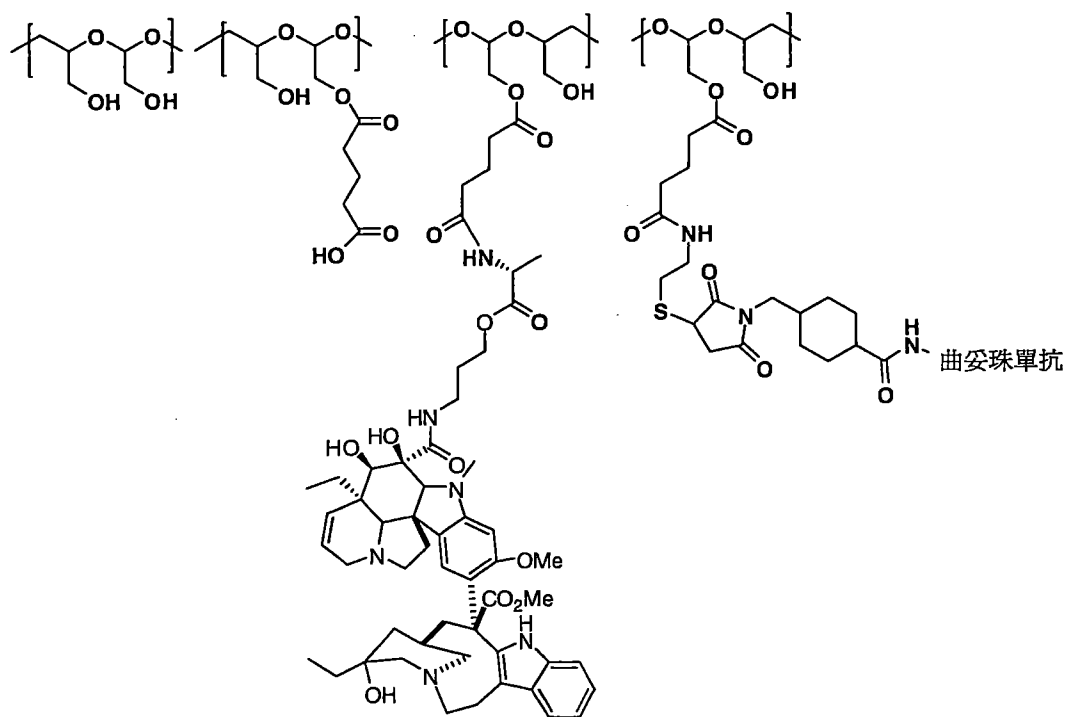
如實施例 3 所敘述者，用利妥昔單抗取代曲妥珠單抗，製備得標題化合物。分析顯示平均有 5 至 6 個 MCC 基團連結至一個利妥昔單抗上。

### 實施例 54 10 kDa PHF-GA- (HPV-丙胺酸) - (利妥昔單抗-MCC) 的合成



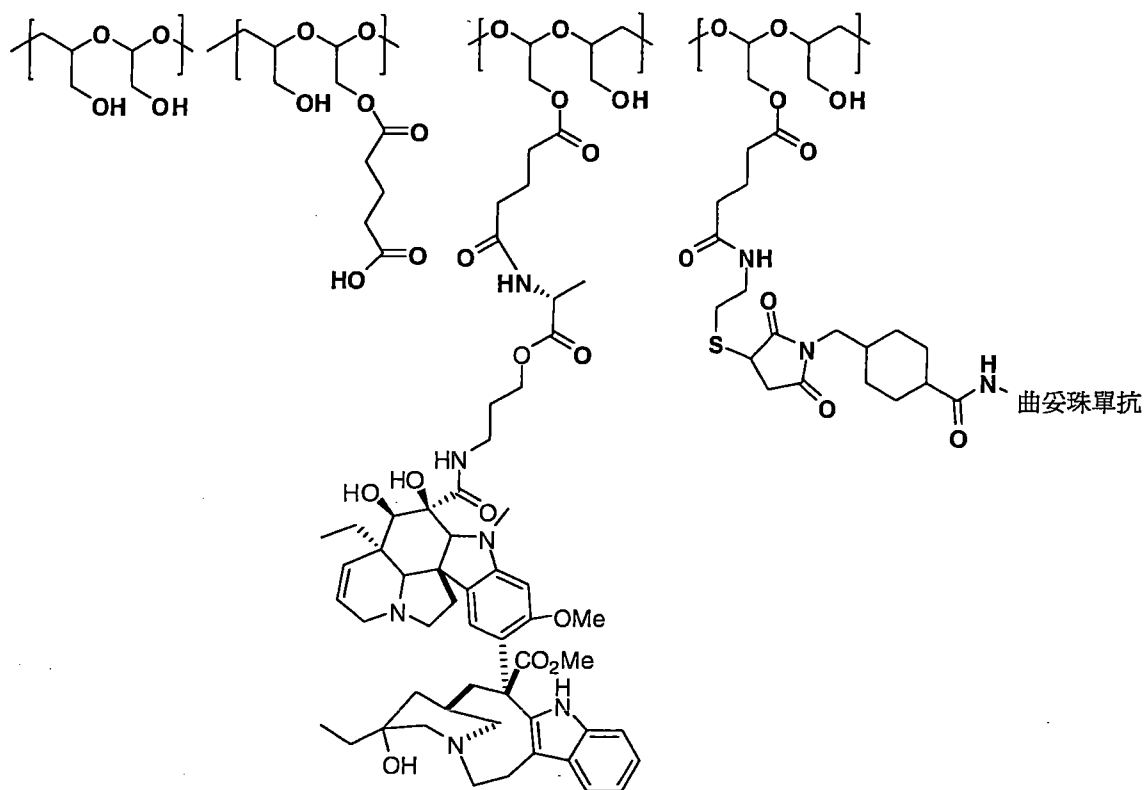
採用實施例 7 所記載的程序，但是用利妥昔單抗-MCC (如實施例 53 所述者製備得的) 取代曲妥珠單抗-MCC，製備得標題化合物。HPLC 所測得之 HPV 含量顯示 HPV 相對於利妥昔單抗的平均莫耳比為約 12 : 1 至 15 : 1。

實施例 55 10 kDa PHF-GA- ( HPV-丙胺酸 ) - ( 曲妥珠單  
抗 -MCC ) ( 5 : 1 ) 的合成



使用實施例 7 所記載的程序，製備標題化合物，但是，HPLC 所測得之 HPV 含量顯示 HPV 相對於抗體的平均莫耳比為約 5 : 1。

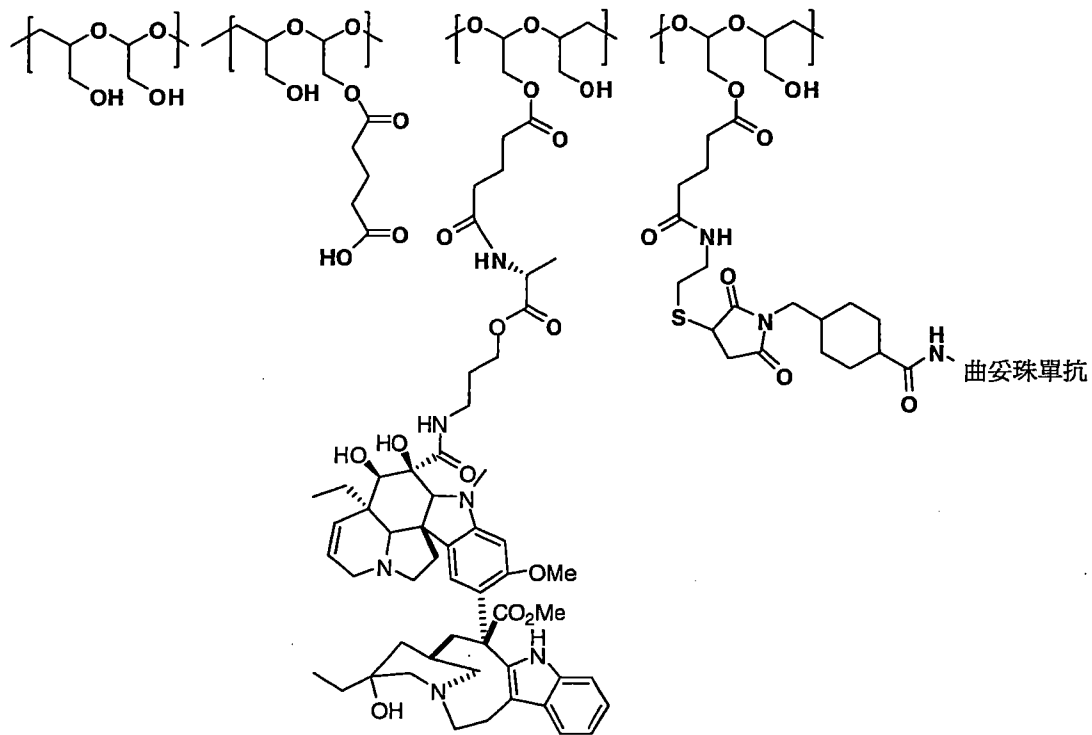
實施例 56 10 kDa PHF-GA- ( HPV-丙胺酸 ) - ( 曲妥珠單  
抗 -MCC ) ( 10 : 1 ) 的合成



使用實施例 7 所記載的程序，製備標題化合物，但是，HPLC 所測得之 HPV 含量顯示 HPV 相對於抗體的平均莫耳比為約 10 : 1。

實施例 57 10 kDa PHF-GA- ( HPV-丙胺酸 ) - ( 曲妥珠單抗 -MCC ) ( 20 : 1 ) 的合成



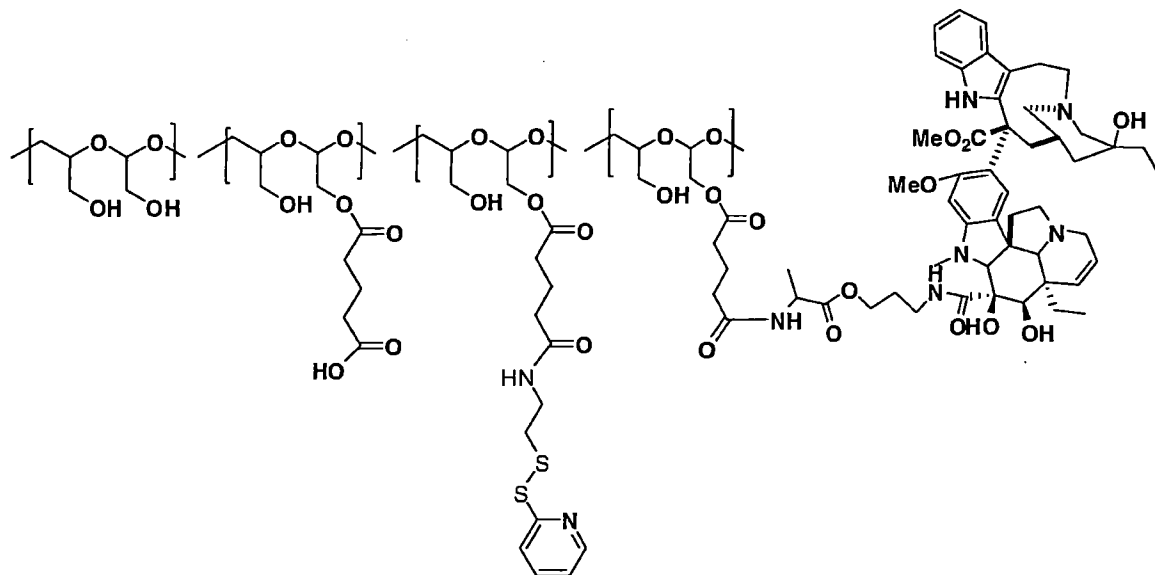


使用實施例 7 所記載的程序，製備標題化合物，但是，HPLC 所測得之 HPV 含量顯示 HPV 相對於抗體的平均莫耳比為約 20 : 1。

#### 實施例 58 曲妥珠單抗 -F(ab)<sub>2</sub> 的合成

根據製造商 (Pierce) 的指示，由固定的胃蛋白酶 (15 mL 沉實膠體) 及曲妥珠單抗 (440 mg, 2.4 μmol)，來製備曲妥珠單抗 -F(ab)<sub>2</sub>，而得到標題化合物 (265.2 mg, 100% 產率)。

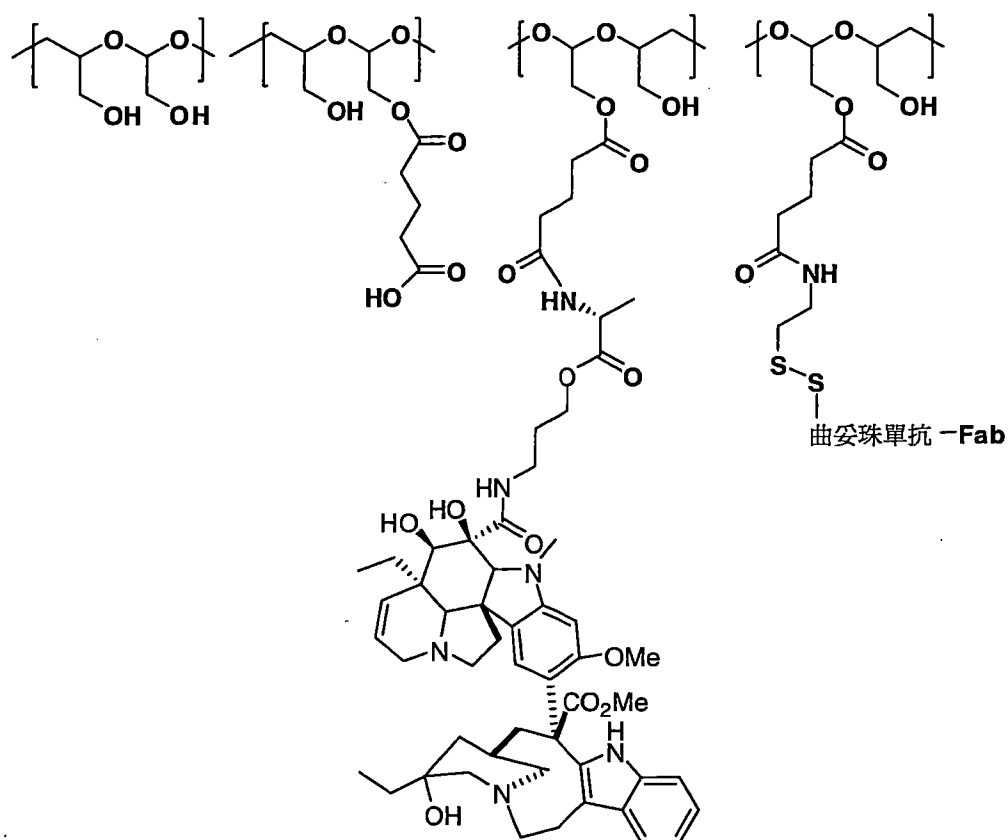
實施例 59 30 kDa PHF-GA-SSPyr- (HPV-丙胺酸) 的合成



先後將  $69 \mu\text{L}$  ( $37 \mu\text{mol}$ ) 剛製備得的 NHS 儲液 ( $62.4 \text{ mg/mL}$ , 於  $\text{CH}_3\text{CN}$  中) 及 EDC 儲液 ( $150 \mu\text{L}$  ( $37 \mu\text{mol}$ ),  $47.3 \text{ mg/mL}$ , 於水中), 添加至  $30 \text{ kDa}$  PHF-GA ( $54 \text{ mg}$ ,  $1.49 \mu\text{mol}$ , 如實施例 2 所述者製備得的之  $2 \text{ mL}$   $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$  ( $1:1$ ) 溶液中)。添加 HPV-丙胺酸氫氯化物 ( $21.3 \text{ mg}$ ,  $22 \mu\text{mol}$ , 如美國專利公開案號 2010/0305149, 實施例 1 所述者製備得的) 於  $500 \mu\text{L}$   $\text{CH}_3\text{CN}:\text{水}$  ( $1:1$ ) 所形成的溶液, 然後, 將該反應混合物的 pH 調整為 5.8。藉由 SE HPLC ( $270 \text{ nm}$  偵測) 監視反應, 並且在第 18 小時 ( $7 \text{ mg}$ ,  $0.037 \text{ mmol}$ ) 及第 19 小時 ( $4.5 \text{ mg}$ ,  $0.023 \text{ mmol}$ ), 添加另外的 EDC。用  $30 \text{ mL}$  1% 氯化鈉稀釋該反應混合物, 使  $\text{CH}_3\text{CN}$  降為總反應體積的 4%。藉由注射器, 令該粗製的混合物過濾通過  $0.2 \mu\text{m}$  膜, 然後, 藉由攪拌式過濾法, 在  $5000 \text{ MWCO}$  膜 (再生纖維素) 上, 用 1% 氯化鈉清洗直到 SEC HPLC 未觀察到有小分子為止, 而進行純化。將純化的物質最終濃縮至

2.5 mL 並且以 1% 氯化鈉溶液的形式儲存於  $-20^{\circ}\text{C}$ 。產率 86% (基於 HPV)。HPV 相對於聚合物的平均莫耳比為約 11:1 至 15:1。

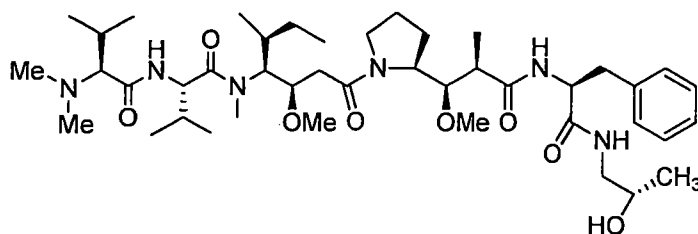
實施例 60 30 kDa PHF-GA-(HPV-丙胺酸)-(曲妥珠單抗-Fab)的合成



將一等分試樣 ( $138\ \mu\text{L}$ ,  $0.467\ \text{mg}$ ) 之剛製備得的 TCEP 儲料 ( $3.38\ \text{mg}/\text{mL}$ , 於  $\text{Et}_3\text{NHOAc}$  緩衝液中) 添加至於 PBS 中、pH 7 的曲妥珠單抗-F(ab)<sub>2</sub> ( $3.44\ \text{mL}$ ,  $0.325\ \mu\text{mol}$  之  $10.4\ \text{mg}/\text{mL}$  儲料, 如實施例 58 所述者製備得的)。於  $37^{\circ}\text{C}$  下, 將該混合物保溫 1 小時。將反應液混合物冷卻至室溫, 然後, 在已用  $\text{Et}_3\text{NHOAc}$  緩衝液預平衡的 PD10 管柱上純化。添加 30 kDa PHF-GA-(HPV-丙

胺酸) -SSPyr (600  $\mu$ L 之 6.2 mg HPV 當量 / mL 儲料, 3.72 mg HPV 當量, 於 1% 氯化鈉中), 並且於室溫下, 將該溶液攪拌數小時。所生成的共軛體先藉由離心法, 在 10 kDa MWCO 膜上進行純化, 且任意地藉由凝膠過濾法純化。SEC 所測得之 PHF-GA-(HPV-丙胺酸)-(曲妥珠單抗-Fab) 共軛體的分子量為約 108 kDa (以多醣類為分子量標準)。HPLC 所測得之 HPV 含量顯示 HPV 相對於曲妥珠單抗-Fab 的平均莫耳比為約 5:1 至 8:1。就用於第 5 圖之 30 kDa PHF-GA-(HPV-丙胺酸)-(曲妥珠單抗-Fab) 而言, HPV 相對於曲妥珠單抗-Fab 的莫耳比為約 10:1 至 14:1。

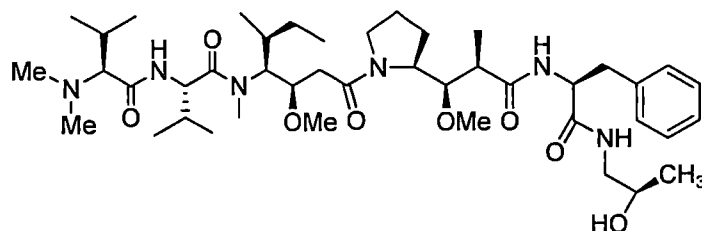
#### 實施例 61 (S)-2-羥丙基醯胺-奧瑞斯坦汀 F 的合成



將 HATU (51.0 mg, 0.134 mmol) 添加至奧瑞斯坦汀 F (50 mg, 0.067 mmol) 於 DMF (4 mL) 所形成之冰冷溶液中, 並且將生成的混合物冷卻攪拌 20 分鐘。於其中, 先後添加 (S)-1-胺基丙-2-醇 (10.07 mg, 0.134 mmol), 以及 DIEA (0.035 mL, 0.201 mmol), 並且將該混合物冷卻攪拌 1 小時, 然後, 於室溫下予以攪拌過夜。經由製備 HPLC 進行純化, 接著進行冷凍乾燥, 得到白色非晶形固體之呈 TFA 鹽的標題化合物 (47 mg, 76% 產率)。

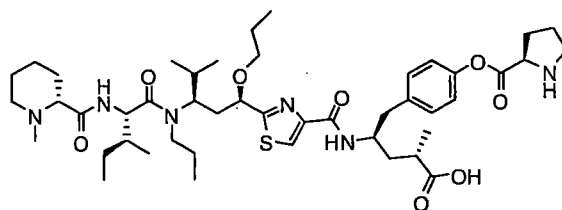
M / z = 803.4。

### 實施例 62 (R)-2-羥丙基醯胺-奧瑞斯坦汀 F 的合成



如實施例 6.1 所述地製備標題化合物，但是用 (R)-1-胺基丙-2-醇 (10.07 mg, 0.134 mmol) 取代 (S)-1-胺基丙-2-醇 (49 mg, 80% 產率)。M / z = 803.4。

### 實施例 63 XMT-A4 脯胺酸酯的合成

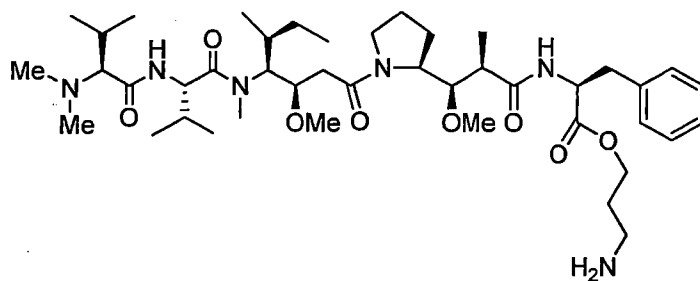


將 DIC (2.018  $\mu$  L, 0.013 mmol) 添加至 (S)-1- (第三丁氧羰基) 吡咯啉-2-羧酸 (2.79 mg, 0.13 mmol) 於 DMF (250  $\mu$  L) 所形成的冰冷溶液中，並且將生成的混合物攪拌 15 分鐘，然後，將其添加至 XMT-A4 (5 mg, 6.48  $\mu$  mol) 及 DMAP (2.374 mg, 0.019 mmol) 於 DMF (250  $\mu$  L) 所形成的溶液中。將該反應混合物冷卻攪拌，然後，於室溫攪拌。4 小時後，添加另一等分試樣之 (S)-1- (第三丁氧羰基) 吡咯啉-2-羧酸 (2.79 mg, 0.013 mmol)、DIC (2.018  $\mu$  L, 0.013 mmol) (於 100  $\mu$  L DMF 中)，並且於室溫，持續攪拌過夜。先後藉由 HPLC

及冷凍乾燥，將粗製產物純化，得到呈白色非晶形固體之經 Boc 保護的 XMT-A4 (4.4 mg, 產率 63%)。M / z=969.4。

將 TFA (31.3  $\mu$ L, 0.406 mmol) 添加至經 Boc 保護之 XMT-A4 化合物與 2,2,2-三氟乙酸 (1:1) (4.4 mg, 4.06  $\mu$ mol) 於 DCM (300  $\mu$ L) 所形成的冰冷溶液中，並且將生成的混合物冷卻攪拌 1 小時，接著於室溫攪拌 1 小時。將該反應混合物濃縮，將其溶於乙腈並且予以冷凍乾燥，得到呈白色固體的標題化合物 (2.3 mg, 58% 產率)。  
。 M / z=869.4。

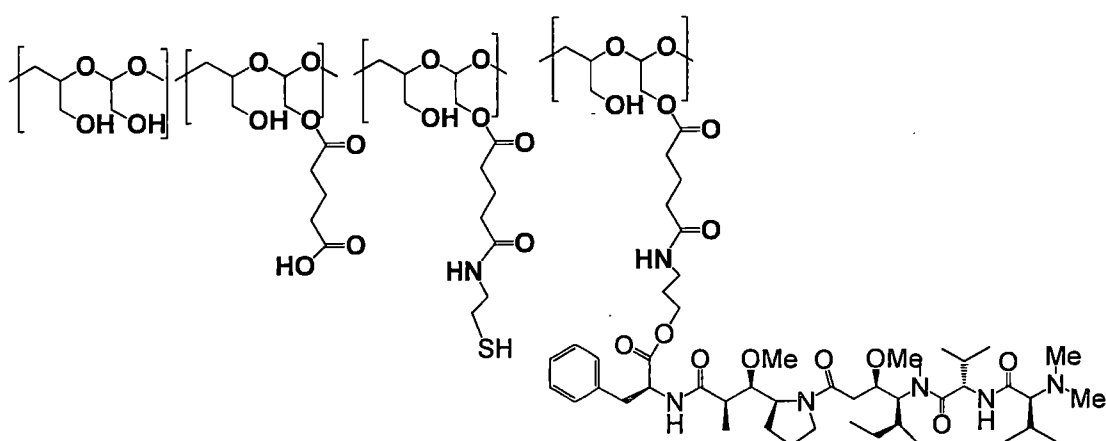
#### 實施例 64 奧瑞斯坦汀 F 羥丙基醯胺的合成



將 DIC (0.52 ml, 0.335 mmol)、3-羥丙基胺甲酸第三丁酯 (117 mg, 0.670 mmol) 及 DMAP (82 mg, 0.670 mmol) 添加至奧瑞斯坦汀 F (100 mg, 0.134 mmol) 於 DCM (5 ml) 所形成之在冰 / 鹽浴中冷卻的溶液中，並且將所生成的混合物冷卻攪拌 2 小時，然後，於室溫攪拌過夜。先後藉由 HPLC 及冷凍乾燥，將反應混合物純化，得到呈白色非晶形固體之經胺甲酸第三丁酯保護的標題化合物 (121 mg, 89% 產率)。  
。 M / z=903.5。

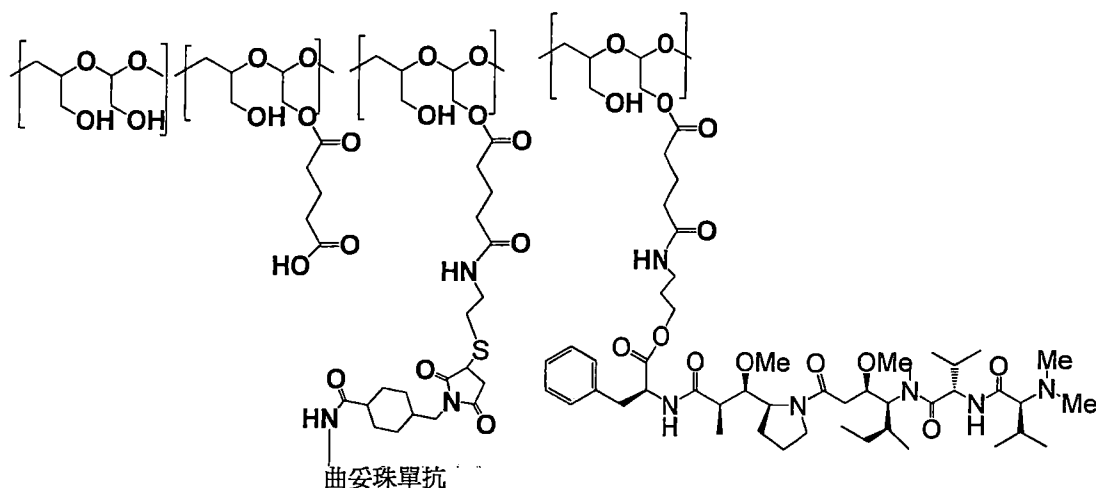
將 TFA ( 500  $\mu$  l , 6.49 mmol ) 添加至經胺甲酸第三丁酯保護之標題化合物 2,2,2-三氟乙酸化物 ( 121 mg , 0.119 mmol ) 於 DCM ( 4 mL ) 所形成之冰冷溶液中，並且將所生成的混合物冷卻攪拌 1 小時，然後，在室溫攪拌 1 小時。去除過多的 TFA 後，藉由於乙醚內沉澱析出，單離出呈白色非晶形固體的標題化合物 ( 109 mg , 93% 產率 ) ；  $M / z = 803.4$  。

**實施例 65 10K PHF-GA-SH-** ( 奧瑞斯坦汀 F 羥丙基醯胺 ) 的合成



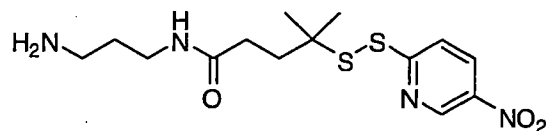
如實施例 51 所記載者，製備標題化合物，但是用奧瑞斯坦汀 F 羥丙基醯胺 ( 實施例 64 ) 取代奧瑞斯坦汀 F 羥丙基醯胺 -L-丙胺酸 ( 實施例 50 ) 。

**實施例 66 10K PHF-GA-SH-** ( 奧瑞斯坦汀 F 羥丙基醯胺 ) - ( 曲妥珠單抗 -MCC ) 的合成



如實施例 52 所記載者，製備標題化合物，但是使用 10K PHF-GA-SH-（奧瑞斯坦汀 F 羥丙基醯胺）（實施例 65）。LC-MS 所測得之奧瑞斯坦汀 F 的含量顯示奧瑞斯坦汀 F 相對於抗體的平均莫耳比為約 21 : 1 至 25 : 1。

實施例 67 N-3-胺丙基-4-甲基-4-(5-硝基吡啶-2-基)二巰基)戊醯胺的合成



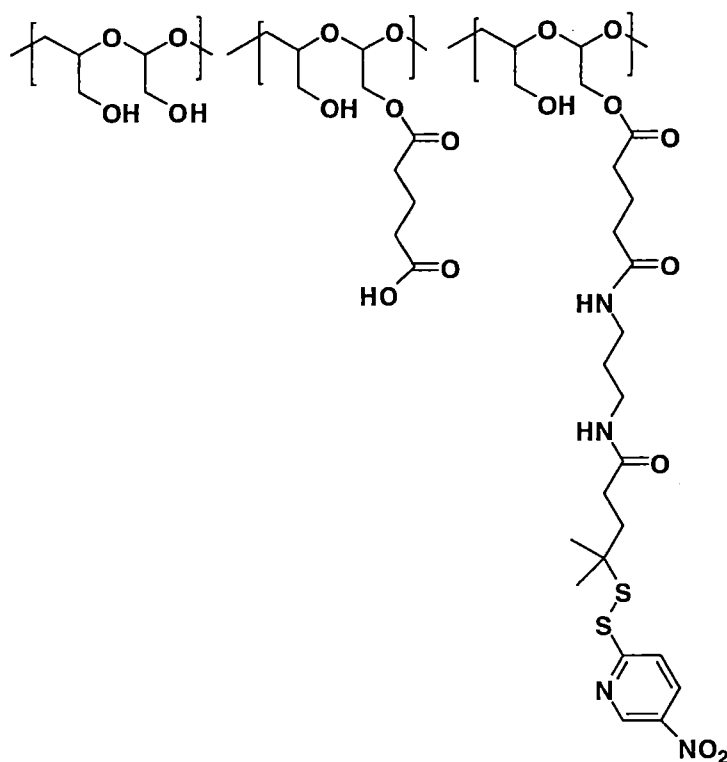
將 N-乙基-N-異丙基丙-2-胺（0.437 mL，2.50 mmol）及 1H-苯並[d][1,2,3]三唑-1-醇（846 mg，6.26 mmol），添加至 3-胺丙基胺甲酸第三丁酯（0.437 mL，2.50 mmol，於 1 mL DMF 中）。在 25°C，將該反應混合物攪拌 10 分鐘並且添加 2,5-二酮基吡咯啶-1-基-4-甲基-4-(5-硝基吡啶-2-基)二巰基)戊酸酯（500 mg，1.25 mmol，於 1 mL DMF 中）。在 25°C，將該反應混合物攪拌 18 小時。藉由 HPLC 純化可得到米黃色固體之呈第三丁基胺甲酸酯的標題化合物（476.7 mg，1.04 mmol，83



%) :  $m/z$  459  $[M+H]^+$ 。

將 2,2,2-三氟乙酸 (2.35 mL, 30.5 mmol) 添加至呈第三丁基胺甲酸酯的標題化合物 (699.7 mg, 1.53 mmol, 於 5.00 mL DMF 中)。於 25°C, 將該混合物攪拌 1 小時。去除溶劑後, 生成的標題化合物未進一步純化即使用 :  $m/z$  359  $[M+H]^+$ 。

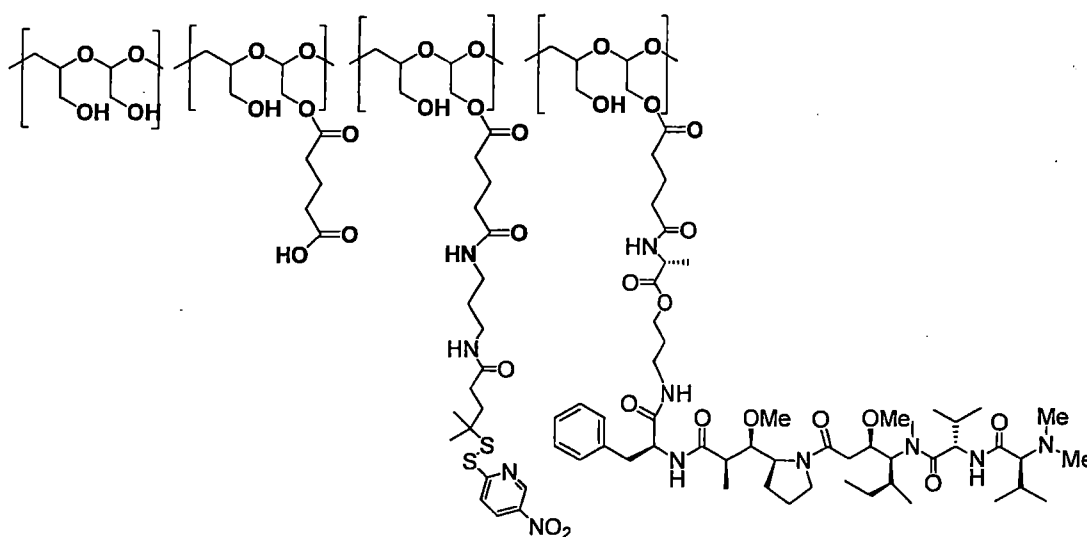
實施例 68 10K PHF-GA (25%) -SS-二甲基-NO<sub>2</sub> (5%) :



用水將 10 kDa PHF-GA (2.37 g, 14.5 mmol, 如實施例 2 所記載之程序, 使用 PHF 10,000、25% GA 製備得的) 稀釋至 100 mL 並且添加 NHS (0.133 g, 1.16 mmol)。將該混合物冷卻至 0°C, 將 pH 調整為 5.0-6.0, 然後, 添加 N-3-胺丙基-4-甲基-4-(5-硝基吡啶-2-基)二巰基)戊醯胺 (547.0 mg, 1.16 mmol, 實施例 67, 於 4 mL

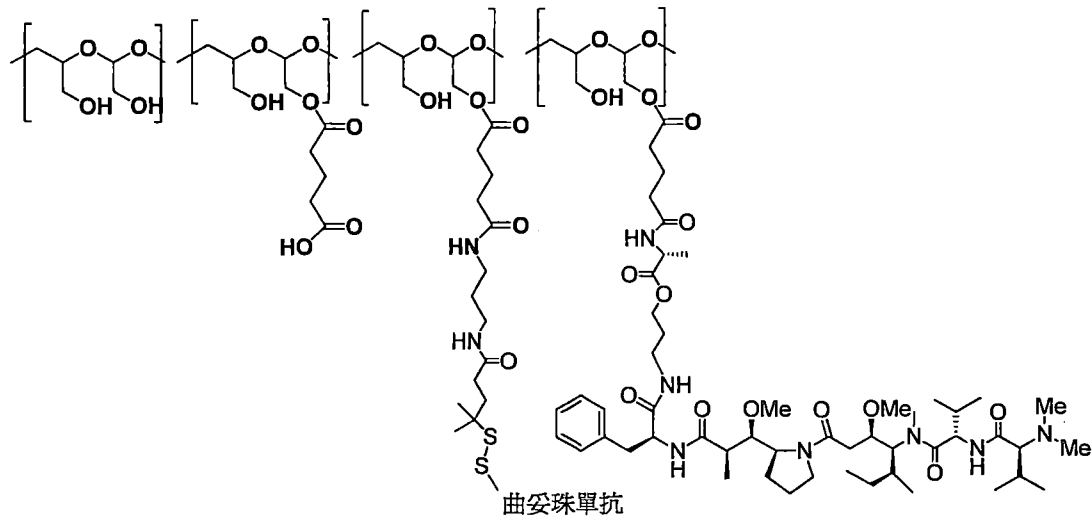
CH<sub>3</sub>CN 中) 及 DMF (0.5 mL), 接著添加 EDC (0.222 g, 1.16 mmol)。再次將該反應混合物的 pH 調至 5.5-6.0, 並且於室溫, 攪拌 18 小時。添加另外的 EDC (0.150 mg, 0.782 mmol), 並且將該混合物再攪拌 1.5 小時。經由透析法, 通過再生纖維素膜, 將試樣純化, 得到標題化合物 (2.05 g)。

**實施例 69 10K PHF-GA-SS-二甲基-NO<sub>2</sub>- (奧瑞斯坦汀 F- 羥丙基醯胺-L-丙胺酸)**



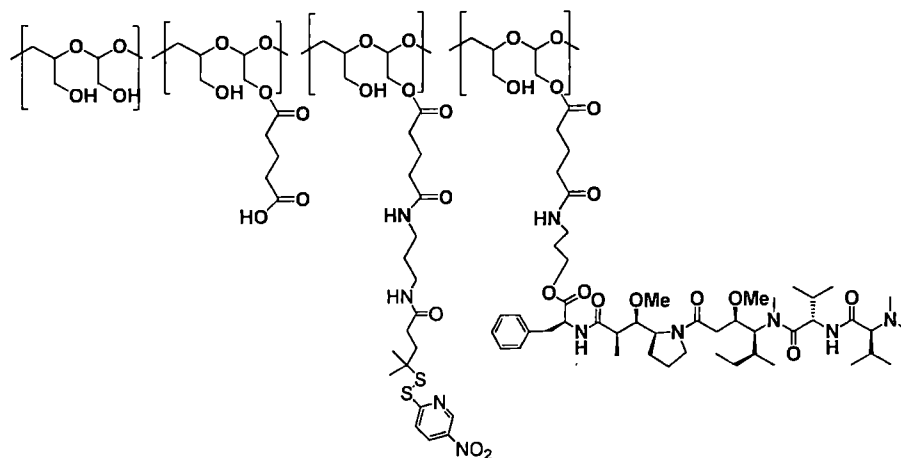
如實施例 51 所敘述者, 製備標題化合物, 但是, 10K PHF-GA (25%) -SS-二甲基-NO<sub>2</sub> (5%) (實施例 68) 取代 10K PHF-GA-SS-Pyr (實施例 5) 且未添加 (2S,3S) -1,4-二氫硫基丁烷-2-醇 (90 mg, 0.583 mmol)。

**實施例 70 10K PHF-GA-SS-二甲基-NO<sub>2</sub>- (奧瑞斯坦汀 F- 羥丙基醯胺-L-丙胺酸) - (S-S-曲妥珠單抗)**



採用實施例 60 所記載的程序，但是用還原的曲妥珠單抗取代曲妥珠單抗-Fab，由 10K PHF-GA-SS-二甲基-NO<sub>2</sub>-（奧瑞斯坦汀 F-經丙基醯胺-L-丙胺酸）（實施例 69），製備得標題化合物。LC-MS 所測得之奧瑞斯坦汀 F 含量顯示奧瑞斯坦汀 F 相對於抗體之平均莫耳比為約 9：1 至 13：1。

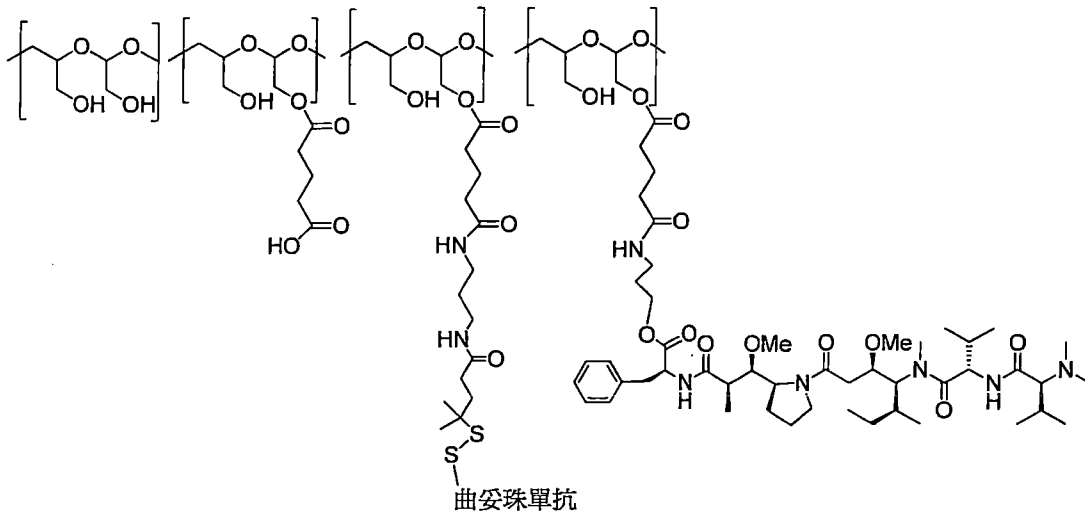
**實施例 71 10K PHF-GA-SS-二甲基-NO<sub>2</sub>-（奧瑞斯坦汀 F-經丙基醯胺）**



如實施例 69 所述者，但是使用 10K PHF-GA（25%）-SS-二甲基-NO<sub>2</sub>（實施例 68）及奧瑞斯坦汀 F-經丙基

醯胺，製備得標題化合物。

**實施例 72 10K PHF-GA-SS-二甲基-NO<sub>2</sub>- (奧瑞斯坦汀 F-羥丙基醯胺) - (S-S-曲妥珠單抗)**



採用實施例 70 所記載的程序，但是使用 10K PHF-GA-SS-二甲基-NO<sub>2</sub>- (奧瑞斯坦汀 F-羥丙基) (實施例 71)，製備得標題化合物。LC-MS 所測得之奧瑞斯坦汀 F 含量顯示奧瑞斯坦汀 F 相對於抗體之平均莫耳比為約 11 : 1 至 15 : 1。

**實施例 73 PBRM-藥物聚合物共軛體的細胞存活性分析**

使用 Cell Titer-Glo (Promega Corp)，對 PBRM-藥物聚合物共軛體進行彼等之腫瘤存活率進行評估。將細胞置於黑壁的 96 孔平板培養基內並且於 5% CO<sub>2</sub> 的加濕氣氛中，於 37°C，令彼等進行附著一整夜。以每孔 5,000 個細胞的密度，平板培養 HER2 表現細胞 SKB3、BT474、NCI-N87 以及表現低水平 HER2-MCF7 的細胞。隔天，用

50  $\mu$  L 新鮮的培養基取代培養基，並且將 50  $\mu$  L 之 2 份 PBRM-藥物聚合物共軛體儲料、藥物聚合物共軛體或藥物添加至適當的孔中，予以混合並且培養 72 小時。於室溫，將 Cell Titer-Glo 試劑添加至孔中，並且於 10 分鐘後，用 SpectraMax M5 平板培養盤讀數機 (Molecular Devices)，測量發光訊號。使用 SoftMax Pro 軟體，產生劑量反應曲線。由四參數曲線擬合 (four-parameter curve fitting)，判定 IC<sub>50</sub> 值。

使用與前述 HER2 表現細胞部分所述者相同的程序，平板培養及分析 CD20 表現細胞系 Raji 及 Ramos。

表 I 至 VII 乃 PBRM-藥物聚合物共軛體於 HER2 表現細胞 (表 I 至 IV, VI 及 VII) 或 CD20 表現細胞 (表 V) 之抗增生性質的例示結果。

表 I 列出 PBRM-藥物聚合物共軛體 (PHF-GA- (HPV-丙胺酸) - (曲妥珠單抗-MCC)，實施例 7，(HPV: 曲妥珠單抗係約 14:1 至 17:1)；及 PHF-GA- (HPV-丙胺酸) - (曲妥珠單抗-M-(PEG)<sub>12</sub>)，實施例 8，(HPV: 曲妥珠單抗係約 16:1 至 18:1))、藥物聚合物共軛體 (PHF-GA- (HPV-丙胺酸) -SH，實施例 6)、以及單獨藥物 (HPV) 的結果。

表 I

	<b>SKBR3</b> IC <sub>50</sub> (nmol/L)	<b>BT474</b> IC <sub>50</sub> (nmol/L)	<b>MCF7</b> IC <sub>50</sub> (nmol/L)
實施例6	9.58	11.90	131
實施例7	1.43	1.5	912
實施例8	1.54	1.55	31.6
HPV	0.52	0.61	8.26

表 I 的結果顯示，就 HER2 表現細胞系 SKBR3 及 BT474 而言，相對於藥物聚合物共軛體（實施例 6）及單獨藥物（HPV），PBRM-藥物聚合物共軛體（實施例 7 及 8）呈現出增強的抗增生活性。在此等細胞系中，藥物聚合物共軛體（實施例 6）較單獨藥物（HPV）的效力弱。

表 II 列出 (S)-2HPV（實施例 22）及 (R)-2HPV（實施例 23）的結果。

表 II

	<b>SKBR3</b> IC <sub>50</sub> (nmol/L)	<b>BT474</b> IC <sub>50</sub> (nmol/L)	<b>MCF7</b> IC <sub>50</sub> (nmol/L)
實施例22	0.76	0.41	1.83
實施例23	0.71	0.39	1.71

表 II 的結果顯示，就 HER2 表現細胞系 SKBR3 及 BT474 而言，長春花衍生物（實施例 22 及 23）呈現出類似的抗增生活性。

表 III 列出 PBRM-藥物聚合物共軛體 ( PHF-GA-SSPyr- ( HPV-丙胺酸 ) ) , 實施例 59 ) 及藥物聚合物共軛體 ( PHF-GA- ( HPV-丙胺酸 ) - ( 曲妥珠單抗 - Fab ) ) , 實施例 60 , HPV : 曲妥單抗 - Fab 係約 6 : 1 至 8 : 1 ) 的結果。

表 III

	<b>SKBR3</b> IC <sub>50</sub> (nmol/L)	<b>BT474</b> IC <sub>50</sub> (nmol/L)	<b>N87</b> IC <sub>50</sub> (nmol/L)	<b>MCF7</b> IC <sub>50</sub> (nmol/L)
實施例59	17.35	7.35	35.85	31.60
實施例60	1.2	0.4	7.0	28.7

表 III 的結果顯示，就 HER2 表現細胞系 SKBR3、BT474 及 N87 而言，與藥物聚合物共軛體 ( 實施例 59 ) 相較之下，PBRM-藥物聚合物共軛體 ( 實施例 60 ) 呈現出較高的抗增生活性。

表 IV 列出 PBRM-藥物聚合物共軛體 ( PHF-GA- ( HPV-丙胺酸 ) - ( 曲妥珠單抗 -MCC ) ) , 實施例 7 , ( HPV : 曲妥珠單抗係約 19 : 1 至 22 : 1 ) 、以及 PHF-GA- ( HPV-丙胺酸 ) - ( 曲妥珠單抗 -M-(PEG)<sub>12</sub> ) , 實施例 8 , ( HPV : 曲妥珠單抗係約 16 : 1 至 18 : 1 ) ) 、以及藥物聚合物共軛體 ( PHF-GA- ( HPV-丙胺酸 ) -SH , 實施例 6 ) 的結果。

表 IV

	<b>SKBR3</b> IC <sub>50</sub> (nmol/L)	<b>BT474</b> IC <sub>50</sub> (nmol/L)	<b>N87</b> IC <sub>50</sub> (nmol/L)	<b>MCF7</b> IC <sub>50</sub> (nmol/L)
實施例6	19	10	43	54
實施例7	1.3	0.8	8.0	69.3
實施例8	2.17	1.44	4.44	30.75

表 IV 的結果顯示，就 HER2 表現細胞系 SKBR3、BT474 及 N87 而言，與藥物聚合物共軛體（實施例 6）相較之下，二個 PBRM-藥物聚合物共軛體（實施例 7 及實施例 8）皆呈現出較高的抗增生活性。

表 V 列出 PBRM-藥物聚合物共軛體（PHF-GA-（HPV-丙胺酸）-（利妥昔單抗-MCC），實施例 54，HPV：利妥昔單抗係約 12 至 15：1）及藥物聚合物共軛體（PHF-GA-（HPV-丙胺酸）-SH，實施例 6）對於 CD20 表現細胞系 Raji 及 Ramos 所產生的結果。

表 V

	<b>Raji</b> IC <sub>50</sub> (nmol/L)	<b>Ramos</b> IC <sub>50</sub> (nmol/L)
實施例54	17.57	1.54
實施例6	48.20	11.60

表 V 的結果顯示，就 CD20 表現細胞系 Raji 及 Ramos 而言，與藥物聚合物共軛體（實施例 6）相較之下



，PBRM-藥物聚合物共軛體（實施例 54）呈現出較高的抗增生活性。

表 VI 列出 PBRM-藥物聚合物共軛體 PHF-GA-（HPV-丙胺酸）-（曲妥珠單抗-MCC）（約 5：1）（實施例 55）；PHF-GA-（HPV-丙胺酸）-（曲妥珠單抗-MCC）（約 10：1）（實施例 56）；以及 PHF-GA-（HPV-丙胺酸）-（曲妥珠單抗-MCC）（約 20：1）（實施例 57）的結果。

表 VI

	藥物 / 抗體比	SKBR3 IC <sub>50</sub> (µg/mL)	BT474 IC <sub>50</sub> (µg/mL)
實施例57	20:1	0.0079	0.0037
實施例56	10:1	0.0121	0.0083
實施例55	5:1	0.0492	0.0302

表 VI 的結果顯示，就 HER2 表現細胞系 SKBR3 及 BT474 而言，抗增生效果係取決於載藥量。與載藥量較低的共軛體（實施例 56 及實施例 55）相較之下，有較高載藥量的 PBRM-藥物聚合物共軛體（實施例 57）呈現出較高的抗增生活性。

表 VII 列出 PBRM-藥物聚合物共軛體 PHF-GA-（奧瑞斯坦汀 F-羥丙基醯胺-L-丙胺酸）-（曲妥珠單抗-MCC）（實施例 52，奧瑞斯坦汀：曲妥珠單抗係約 20：1 至 22：1）；藥物聚合物共軛體 PHF-GA-SH-（奧瑞斯坦汀 F-丙醯胺-L-丙胺酸）（實施例 51）以及奧瑞斯坦汀 F-羥

丙基醯胺（實施例 48）的結果。

表 VII

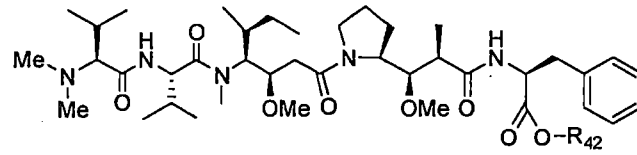
	<b>SKBR3</b> IC <sub>50</sub> (nmol/L)	<b>BT474</b> IC <sub>50</sub> (nmol/L)	<b>N87</b> IC <sub>50</sub> (nmol/L)	<b>MCF7</b> IC <sub>50</sub> (nmol/L)
實施例52	2.8	2.9	11.2	120.5
實施例51	46	56	128	369
實施例48	0.6	1.0	1.6	2.5

表 VII 的結果顯示，就 HER2 表現細胞系 SKBR3、BT474 及 N87 而言，與藥物聚合物共軛體（實施例 51）相較之下，PBRM-藥物聚合物共軛體（實施例 52）及單獨藥物（實施例 48）呈現出較高的抗增生活性。PBRM-藥物聚合物共聚物保有單獨藥物的效力。

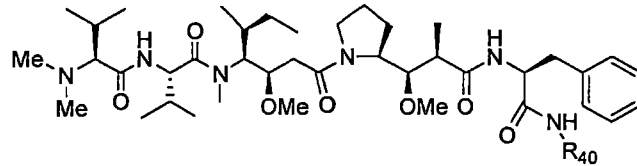
#### 實施例 74 藥物化合物之細胞存活性

如實施例 73 所敘述地，使用 Cell Titer-Glo（Promega Corp）對藥物化合物進行彼等之腫瘤存活率的評估。表 VIII 係藥物化合物於 HER2 表現細胞之抗增生性質的例示結果（「ND」=未測定）。

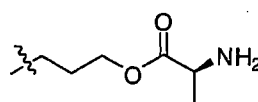
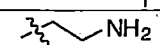
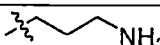
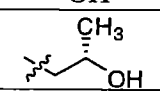
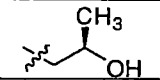
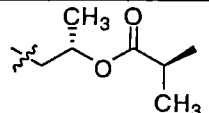
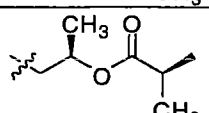
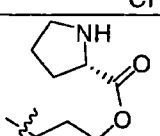
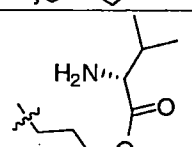
表 VIII

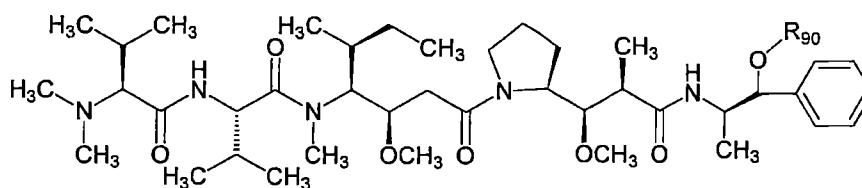


R <sub>42</sub>	SKBR3 IC <sub>50</sub> (nmol/L)	BT474 IC <sub>50</sub> (nmol/L)	MCF7 IC <sub>50</sub> (nmol/L)	N87 IC <sub>50</sub> (nmol/L)	HCT15 IC <sub>50</sub> (nmol/L)
-H	103	160	619	未測定	未測定
-CH <sub>3</sub>	0.05	0.09	0.27	0.03	0.41
	0.72	1.07	3.29	未測定	未測定
	0.73	1.17	3.28	0.89	未測定
	2.04	2.84	11.5	3.72	未測定

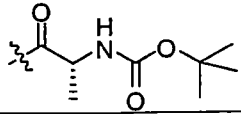
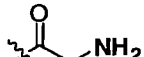


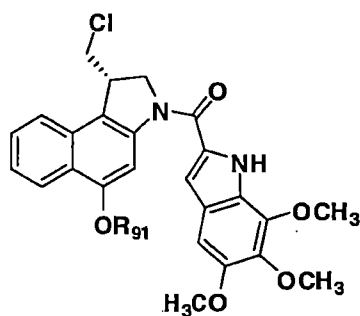
R <sub>40</sub>	SKBR3 IC <sub>50</sub> (nmol/L)	BT474 IC <sub>50</sub> (nmol/L)	MCF7 IC <sub>50</sub> (nmol/L)	N87 IC <sub>50</sub> (nmol/L)	HCT15 IC <sub>50</sub> (nmol/L)
H	0.32	0.67	1.78	未測定	未測定
	0.60	1.00	2.50	1.60	36.32
	1.11	1.74	4.92	未測定	未測定

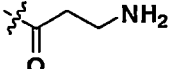
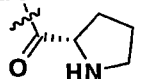
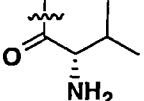
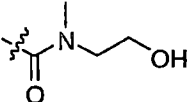
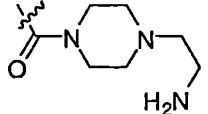
R <sub>40</sub>	SKBR3 IC <sub>50</sub> (nmol/L)	BT474 IC <sub>50</sub> (nmol/L)	MCF7 IC <sub>50</sub> (nmol/L)	N87 IC <sub>50</sub> (nmol/L)	HCT15 IC <sub>50</sub> (nmol/L)
	1.40	1.66	6.77	2.47	未測定
	0.73	1.17	3.28	0.89	未測定
	2.04	2.84	11.5	3.72	未測定
-OH	12.0	20.6	39	未測定	未測定
	0.44	1.27	1.88	0.69	31.8
	0.5	1.5	2.06	0.78	32.42
	0.67	2.04	2.53	1.08	46.06
	0.75	2.33	3.02	1.22	101.2
	0.88	3.5	3.3	1.51	85.7
	0.63	未測定	3.85	1.64	42.2

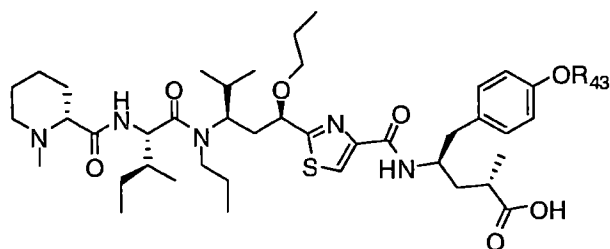


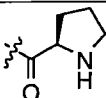
R <sub>90</sub>	SKBR3 IC <sub>50</sub> (nmol/L)	BT474 IC <sub>50</sub> (nmol/L)	MCF7 IC <sub>50</sub> (nmol/L)	N87 IC <sub>50</sub> (nmol/L)	HCT15 IC <sub>50</sub> (nmol/L)
-H	0.14	0.14	0.41	0.24	10.11

	2.79	1.81	6.60	4.50	35.5
	0.25	0.21	0.83	0.41	13.8



R <sub>91</sub>	SKBR3 IC <sub>50</sub> (nmol/L)	BT474 IC <sub>50</sub> (nmol/L)	MCF7 IC <sub>50</sub> (nmol/L)	N87 IC <sub>50</sub> (nmol/L)	HCT15 IC <sub>50</sub> (nmol/L)
H	1.05	3.7	0.99	0.80	1.75
	2.07	6.54	1.40	1.50	2.50
	1.34	4.55	0.67	0.93	1.53
	0.95	3.47	0.79	0.96	1.44
	21.5	68	100	30	100
	100	100	100	77	68



<b>R<sub>43</sub></b>	<b>SKBR3</b> IC <sub>50</sub> (nmol/L)	<b>BT474</b> IC <sub>50</sub> (nmol/L)	<b>MCF7</b> IC <sub>50</sub> (nmol/L)	<b>N87</b> IC <sub>50</sub> (nmol/L)	<b>HCT15</b> IC <sub>50</sub> (nmol/L)
H	0.06	0.04	0.76	0.10	0.29
	0.13	0.15	0.44	0.19	1.91

實施例 75 活體內功效，藥物動力學上及生物分佈上的研究

使用小鼠及大鼠皮下及正位異體移植模式，來評估蛋白質藥物共軛體的功效及藥物動力學。

受試體，連同適當的對照組係經由尾靜脈注射或經由腹膜內，進行靜脈投藥（IV）。在指定的時間，經由末端心臟穿刺，收集受試體的血液試樣，以評定循環水平。將試樣保持在室溫 30 分鐘，使其凝結，然後，於 4°C、1,000 x g 下進行離心 10 分鐘，並且立即於 -80°C 下冷凍。使用 ELSA 測量血清試樣內的總 PBRM 濃度。藉由 LC / MS / MS，來測定循環藥物濃度（共軛的及自由的）。

使用數位式測徑器，測量腫瘤的大小，以評定 PBRM-藥物聚合物共軛體的功效。計算腫瘤體積並且將其用來判定腫瘤生長的延遲。

收取腫瘤、以及主要器官（諸如，例如，肝臟、腎臟、脾臟、肺、心臟、肌肉、及腦），立即冷凍於液態氮中，儲存於 -80°C，供進行生物分佈的測定。藉由標準方法，諸如，例如，分別為 ELISA 或 LC / MS / MS 方法，測定組織均質物內的 PBRM 及 / 或藥物水平。

## 實施例 76 對於 PBRM-藥物聚合物共軛體投藥之腫瘤生長的反應

將 NCI-N87 細胞（每一組  $n=10$ ）或 BT474 腫瘤（每一組  $n=12$  或  $n=10$ ）經皮下接種於雌性 CB-17 SCID 小鼠。受試化合物或賦形劑係經靜脈，以單一劑量形式，於第一天給藥；於三個星期期間每星期給藥一次，分別在第 1、8 及 15 天；或是在三個星期期間每星期給藥一次，分別在第 17、24 及 31 天給藥。所決定之藥物聚合物共軛體劑量係使得其遞送的藥物量與投藥之對應 PBRM-藥物聚合物共軛體的最高劑量下所出現的量相同。使用數位式測徑器，在第 1、2、3、4 及 5 圖所指示的時間測量腫瘤大小。計算腫瘤體積並且將其用來判定腫瘤生長的延遲。當腫瘤的大小到達  $1000 \text{ mm}^3$ 、 $800 \text{ mm}^3$ 、或  $700 \text{ mm}^3$  時，讓小鼠犧牲。就每一組，腫瘤體積係以中間值  $\pm$ SEM 呈現。

第 1 圖提供經皮下接種 NCI-N87 細胞之小鼠（每一組  $n=10$ ）的腫瘤反應結果，該小鼠經靜脈投用了賦形劑；分別為  $15.6 \text{ mg/kg}$ 、 $5.2 \text{ mg/kg}$ 、 $1.6 \text{ mg/kg}$  以及  $0.5 \text{ mg/kg}$  之 PBRM-藥物聚合物共軛體 PHF-GA-（HPV-丙胺酸）-（曲妥珠單抗-M-(PEG)<sub>12</sub>）（實施例 8，HPV：曲妥珠單抗約 16：1 至 18：1）；以及藥物聚合物共軛體 PHF-GA-（HPV-丙胺酸）-SH（實施例 6）（以與實施例 8 在  $15.6 \text{ mg/kg}$  下所呈現者等效的長春花劑量給藥），於 3 星期中，每星期給藥一次，分別在第 1 天、第 8 天及第 15 天。結果顯示了 PBRM-藥物聚合物共軛體（實施例 8

) 之劑量反應，15.6 mg / kg 之最高劑量顯現出 80% 部分反應 ( 8 / 10 ) 的腫瘤體積減小；20% 完全反應 ( 2 / 10 ) 以及 0% 無腫瘤存活率 ( 0 / 10 ) 。在 5.2 mg / kg、1.6 mg / kg 及 0.5 mg / kg 劑量下的賦形劑、藥物-聚合物共軛體 ( 實施例 6 ) 及 PBRM-藥物聚合物共軛體 ( 實施例 8 ) 顯現出腫瘤體積增加。

第 2 圖提供經皮下接種了 BT474 腫瘤之小鼠 ( 就各組而言，n=12 ) 的腫瘤反應結果，該小鼠經靜脈投用了賦形劑；15 mg / kg PBRM ( 曲妥珠單抗 ) ；7.5 mg / kg PBRM-藥物聚合物共軛體 PHF-GA- ( HPV-丙胺酸 ) - ( 曲妥珠單抗-MCC ) ( 實施例 7，HPV：曲妥珠單抗約 19：1 至 22：1 ) ；以及 20 mg / kg PHF-GA- ( HPV-丙胺酸 ) - ( 利妥昔單抗-MCC ) ( 實施例 54，HPV：利妥昔單抗約 12：1 至 15：1 ) ；藥物聚合物共軛體 PHF-GA- ( HPV-丙胺酸 ) -SH ( 實施例 6 ) ( 以與實施例 7 在 15 mg / kg 下所呈現者等效的長春花劑量給藥 ) 連同 15 mg / kg 曲妥珠單抗，於 3 星期中，每星期給藥一次，分別在第 1 天、第 8 天及第 15 天。結果顯示實施例 7 之腫瘤體積減小係 100% 完全反應及 100% 無腫瘤存活率。賦形劑、單獨曲妥珠單抗、實施例 6 與曲妥珠單抗的組合、及實施例 54 顯示腫瘤體積增加。對於 HER2 細胞有特異性之 PBRM ( 曲妥珠單抗 ) 與藥物聚合物共軛體的共軛，對於腫瘤體積的減小乃必須的，因為不論是與 PBRM 組合之藥物聚合物共軛體 ( 與曲妥珠單抗組合之實施例 6 ) ，或是對於 HER2 細



胞無特異性之 PBRM (利妥昔單抗, 實施例 54) 的共軛皆顯現腫瘤體積的減小。

第 3 圖提供皮下接種了 BT474 腫瘤之小鼠 (就各組而言,  $n=12$ ) 的腫瘤反應結果, 該小鼠經靜脈投用了賦形劑;  $15.6 \text{ mg / kg}$  PBRM (曲妥珠單抗);  $7.5 \text{ mg / kg}$  PBRM-藥物聚合物共軛體 PHF-GA- (奧瑞斯坦汀 F-羥基丙醯胺-L-丙胺酸) - (曲妥珠單抗-MCC) (實施例 52, 奧瑞斯坦汀 F: 曲妥珠單抗約 20:1 至 22:1); 藥物聚合物共軛體 PHF-GA-SH- (奧瑞斯坦汀 F-羥基丙醯胺-L-丙胺酸) (實施例 51) (以與實施例 52 在  $15 \text{ mg / kg}$  下所呈現者等效的奧瑞斯坦汀劑量給藥) 連同  $15 \text{ mg / kg}$  曲妥珠單抗, 於 3 星期中, 每星期給藥一次, 分別在第 1 天、第 8 天及第 15 天。結果顯示實施例 52 之腫瘤體積的減小係 100% 完全反應 (11 / 11) 及 100% 無腫瘤存活率 (11 / 11)。賦形劑、單獨曲妥珠單抗、實施例 51 與曲妥珠單抗的組合皆顯示出腫瘤體積的增加。PBRM 與藥物-聚合物共軛體的共軛, 對於腫瘤體積的減小乃必須的, 因為不論是與 PBRM 組合之藥物聚合物共軛體 (與曲妥珠單抗組合之實施例 51), 或是單獨 PBRM (曲妥珠單抗) 皆顯現出腫瘤體積的減小。

第 4 圖提供皮下接種了 BT474 腫瘤之小鼠 (每一組  $n=10$ ) 的腫瘤反應結果, 該小鼠經靜脈投用了賦形劑;  $3.5 \text{ mg / kg}$  PBRM-藥物聚合物共軛體 PHF-GA- (HPV-丙胺酸) - (曲妥珠單抗-MCC) (實施例 7, HPV: 曲妥珠

單抗約 19 : 1 至 22 : 1) , 於 3 星期中 , 每星期給藥一次 , 分別在第 1 天、第 8 天及第 15 天 ; 10 mg / kg PBRM-藥物聚合物共軛體 PHF-GA- ( HPV-丙胺酸 ) - ( 曲妥珠單抗-MCC ) ( 實施例 7 , HPV : 曲妥珠單抗約 19 : 1 至 22 : 1 ) , 以單一劑量 , 在第一天給藥 ; 10 mg / kg PBRM-藥物聚合物共軛體 PHF-GA- ( HPV-丙胺酸 ) - ( 曲妥珠單抗

-MCC ) ( 實施例 7 , HPV : 曲妥珠單抗約 19 : 1 至 22 : 1 ) , 於 3 星期中 , 每星期給藥一次 , 分別在第 17 天、第 24 天及第 31 天。結果顯示實施例 7 在受試之所有給藥方案及所有給藥濃度的腫瘤體積減小 ; 三個星期期間每星期一次投藥 3.5 mg / kg : 100% 完全反應 ( 10 / 10 ) 及 100% 無腫瘤存活率 ( 10 / 10 ) ; 在三個星期期間每星期一次投藥 10 mg / kg 至帶有較大腫瘤之小鼠的 : 90% 部份反應 ( 90% ) 、 10% 完全反應 ( 1 / 10 ) 及 10% 無腫瘤存活率 ( 1 / 10 ) ; 以及以單一劑量形式 , 投藥 10 mg / kg : 100% 完全反應及 100% 無腫瘤存活率 ( 10 / 10 ) 。賦形劑顯示腫瘤體積增加。

第 5 圖提供皮下接種 BT474 腫瘤之小鼠 ( 每一組 n=10 ) 的腫瘤反應結果 , 該小鼠經靜脈投用了賦形劑或 7 mg / kg 之 30 kDa PHF-GA- ( HPV-丙胺酸 ) - ( 曲妥珠單抗-Fab ) ( 實施例 60 , HPV : 曲妥珠單抗-Fab 約 10 : 1 至 14 : 1 ) , 於 3 星期中 , 每星期給藥一次 , 分別在第 1 天、第 8 天及第 15 天。結果顯示 , 與賦形劑的腫瘤體積增

加相較之下，實施例 60 之腫瘤體積減小係 100% 完全反應（10 / 10）及 100% 無腫瘤存活率（10 / 10）。

第 8 圖提供皮下接種了 BT474 腫瘤之小鼠（每一組 n=10）的腫瘤反應結果，該小鼠經靜脈投用了賦形劑；PBRM-藥物聚合物共軛體 PHF-GA-（奧瑞斯坦汀 F-羥基丙醯胺-L-丙胺酸）-（曲妥珠單抗-MCC）（實施例 52，奧瑞斯坦汀 F：曲妥珠單抗約 24：1 至 28：1）；以及藥物聚合物共軛體 PHF-GA-SS-二甲基-NO<sub>2</sub>-（奧瑞斯坦汀 F-羥基丙醯胺-L-丙胺酸）-（S-S-曲妥珠單抗）（實施例 70，奧瑞斯坦汀 F：曲妥珠單抗約 9：1 至 13：1），於 3 星期中，以 2 mg / kg 及 4 mg / kg 每星期給藥一次，分別在第 1 天、第 8 天及第 15 天。結果顯示，實施例 7 在 2 mg / kg 及 4 mg / kg 劑量下，而實施例 52 在 4 mg / kg 劑量下，腫瘤體積完全減小。

在本文所敘述之所有活體外或活體內實驗中，除非另有指明，所使用之劑量皆係基於 PBRM-藥物聚合物共軛體的 PBRM（例如，抗體片段的抗體）。

#### 實施例 77 PBRM-藥物聚合物共軛體的活體外安定性

藉由在 37°C、pH 7.4 下，於生理食鹽水或動物血漿內培養 PBRM-藥物聚合物共軛體，來評估 PBRM-藥物聚合物共軛體的活體外安定性。PBRM-藥物聚合物共軛體降解的速率，係藉由利用液相-液相萃取法單離出自 PBRM-藥物聚合物共軛體釋離的藥物，然後，利用 LC / MS / MS

監測釋離至培養基之藥物的量，測定得的。

表 IX 列出 PBRM-藥物-共軛體，實施例 8 之 PHF-GA-(HPV-丙胺酸)-(曲妥珠單抗-M-(PEG)<sub>12</sub> (HPV：曲妥珠單抗係約 16：1 至 18：1) 於小鼠血漿、大鼠血漿及狗血漿內的半生期 (T<sub>1/2</sub>)。

表 IX

培養基	T <sub>1/2</sub> (天數)
PBS	6.4
小鼠血漿	3.5
大鼠血漿	5.0
狗血漿	4.8

結果顯示，實施例 8 之 PBRM-藥物聚合物共軛體在動物血漿中係安定的且如預期地釋離出藥物。

實施例 78 藉由 BIAcore 表面電漿共振法進行配體結合研究

利用 BIAcore 表面電漿共振法，測定 PBRM-藥物聚合物共軛體與固定受體之動力結合。使用標準的 BIAcore 程序，測定 PBRM-藥物-共軛體 (PHF-GA-(HPV-丙胺酸)-(曲妥珠單抗-M(PEG)<sub>12</sub>)，實施例 8，HPV：曲妥珠單抗係約 16：1 至 18：1) 內的 PBRM 及單獨 PBRM (亦即，曲妥珠單抗) 的結合常數。

使用標準的胺偶合化學，以三個流道的方式，於三個類似的密度下，將 hErB2 固定於表面電漿共振感應晶片

表面上。曲妥珠單抗容易地結合至固定的 hErbB2 上，因而證明二個結合夥伴皆為活性的。表 X 提供實施例 8 之共軛體及曲妥珠單抗在 25°C 下，使用裝備有 GLC 感應晶片及經電泳緩衝液平衡之 BioRad ProteOn XPR36 光學生物感測器測量得的結合參數  $k_a$ （締合或親和力常數）及  $K_D$ （解離常數）。

表 X

	$k_a$ ( $M^{-1}s^{-1}$ )	$K_D$ (pM)
曲妥珠單抗	$9.39 \times 10^5$	1.07
實施例 8	$3.06 \times 10^5$	3.27

結果顯示 PBRM 受體可辨識出 PBRM-藥物-共軛體內的 PBRM。

#### 實施例 79 PBRM-藥物聚合物共軛體投藥後的小鼠血漿 PK 及組織分佈

將 PBRM-藥物-共軛體投藥給帶有 NCI-N87 腫瘤（ $n=3$ ）之雌性 CB-17 SCID 小鼠後，測定 PBRM-藥物-共軛體的血漿 PK 及組織分佈。藉由 LC / MS / MS 分析法，測定共軛 HPV 濃度。由共軛 HPV 數據，估算 HPV-曲妥珠單抗-共軛體的濃度。利用 ELISA，測定總體曲妥珠單抗濃度。

小鼠經由靜脈推注接受了 15 mg / kg（基於曲妥珠單抗）之 PBRM-藥物-共軛體（PHF-GA-（HPV-丙胺酸）-（

曲妥珠單抗-M-(PEG)<sub>12</sub>)，實施例 8，HPV：曲妥珠單抗係約 16：1 至 18：1)。

第 6 圖顯示在經靜脈推注投用了 15 mg / kg (基於曲妥珠單抗) 之 PBRM-藥物-共軛體 (PHF-GA- (HPV-丙胺酸) - (曲妥珠單抗-M-(PEG)<sub>12</sub>)，實施例 8，HPV：曲妥珠單抗約 16：1 至 18：1) 後之共軛 HPV 與曲妥珠單抗的血漿 PK。

第 7 圖顯示在經靜脈推注投用了 15 mg / kg (基於曲妥珠單抗) 之 PBRM-藥物-共軛體 (PHF-GA- (HPV-丙胺酸) - (曲妥珠單抗-M-(PEG)<sub>12</sub>)，實施例 8，HPV：曲妥珠單抗約 16：1 至 18：1) 後累積於小鼠各種器官內的 HPV 量。

結果顯示 PBRM-藥物-共軛體在血漿內係安定的且藥物到達了腫瘤。HPV 之尖峰腫瘤累積量係於 24 至 72 小時之間觀察到的。

#### 實施例 80 PBRM-藥物聚合物共軛體投藥後的小鼠血漿 PK

將 PBRM-藥物-共軛體投藥給帶有 N87 腫瘤 (n=3) 或 BT474 腫瘤 (n=3) 之雌性 CB-17 SCID 小鼠後，測定 PBRM-藥物-共軛體的血漿 PK 安定性。藉由 LC / MS / MS 分析法，測定共軛 HPV 濃度。利用 ELISA，測定總體曲妥珠單抗濃度。

表 XI 提供下列共軛體的半生期 ( $T_{1/2}$ ) 及曲線下的

面積 (AUC) : N87 異種移植物模式之 15.6 mg / kg PBRM-藥物共軛體 (PHF-GA-(HPV-丙胺酸)-(曲妥珠單抗-M-(PEG)<sub>12</sub>) , 實施例 8 , HPV : 曲妥珠單抗係約 16 : 1 至 18 : 1) , 以及 BT474 異種移植物模式之 15.0 mg / kg PBRM-藥物聚合物共軛體 (PHF-GA-(HPV-丙胺酸)-(曲妥珠單抗-MCC) , 實施例 7 , HPV : 曲妥珠單抗係約 19 : 1 至 22 : 1) 。

表 XI

	T <sub>1/2</sub> (小時) 共軛 HPV	AUC(0 至 $\alpha$ ) 共軛 HPV $\mu\text{g 天/mL}$	AUC(0 至 $\alpha$ ) 總 ADC $\mu\text{g 天/mL}$
實施例 7 BT474 異種移植物模式	83( $\beta$ )	19.5	205
實施例 8 N87 異種移植物模式	81( $\beta$ )	25.6	332

結果顯示實施例 7 及 8 的 PBRM-藥物聚合物共軛體在血漿中係安定的。

作為參考的併入

本文所提到之各專利文件及科學文獻的整個內容係併入作為參考，供所有目的之用。

均等物

本發明可在不脫離其精神及實質特性的情況下，以其

他的特定形式體現。因此，就所有方面而言，前述體系被視為例示性，而非限制本文所敘述的發明。本發明之範圍因而係附屬之申請專利範圍所表示者，而非前述說明所示者，且在申請專利範圍之等效的意義及範圍內的所有變化皆意圖囊括於本發明之範圍內。

### 【圖式簡單說明】

第 1 圖係顯示經皮下接種了 NCI-N87 細胞之小鼠（每一組  $n=10$ ）的腫瘤反應，該小鼠經靜脈投用了賦形劑；分別為  $15.6 \text{ mg / kg}$ 、 $5.2 \text{ mg / kg}$ 、 $1.6 \text{ mg / kg}$  以及  $0.5 \text{ mg / kg}$  之 PBRM-藥物聚合物共軛體 PHF-GA-（HPV-丙胺酸）-（曲妥珠單抗-M-(PEG)<sub>12</sub>）（實施例 8，HPV-曲妥珠單抗約 16：1 至 18：1）；以及藥物聚合物共軛體 PHF-GA-（HPV-丙胺酸）-SH（實施例 6）（以與實施例 8 在  $15.6 \text{ mg / kg}$  下所呈現者等效的長春花劑量給藥），於 3 星期中，每星期給藥一次，分別在第 1 天、第 8 天及第 15 天。

第 2 圖顯示經皮下接種了 BT474 腫瘤之小鼠（就各組而言， $n=12$ ）的腫瘤反應，該小鼠經靜脈投用了賦形劑； $15 \text{ mg / kg}$  PBRM（曲妥珠單抗）； $7.5 \text{ mg / kg}$  PBRM-藥物聚合物共軛體 PHF-GA-（HPV-丙胺酸）-（曲妥珠單抗-MCC）（實施例 7，HPV：曲妥珠單抗約 19：1 至 22：1）；以及  $20 \text{ mg / kg}$  PHF-GA-（HPV-丙胺酸）-（利妥昔單抗-MCC）（實施例 54，HPV：利妥昔單抗約 12：1



至 15 : 1) ; 藥物聚合物共軛體 PHF-GA- ( HPV-丙胺酸 ) -SH ( 實施例 6 ) ( 以與實施例 7 在 15 mg / kg 下所呈現者等效的長春花劑量給藥 ) 連同 15 mg / kg 曲妥珠單抗 , 於 3 星期中 , 每星期給藥一次 , 分別在第 1 天、第 8 天及第 15 天。

第 3 圖顯示皮下接種了 BT474 腫瘤之小鼠 ( 就各組而言 , n=12 ) 的腫瘤反應 , 該小鼠經靜脈投用了賦形劑 ; 15 mg / kg PBRM ( 曲妥珠單抗 ) ; 7.5 mg / kg PBRM-藥物聚合物共軛體 PHF-GA- ( 奧瑞斯坦汀 F-羥基丙醯胺 -L-丙胺酸 ) - ( 曲妥珠單抗 -MCC ) ( 實施例 52 , 奧瑞斯坦汀 F : 曲妥珠單抗約 20 : 1 至 22 : 1 ) ; 藥物聚合物共軛體 PHF-GA-SH- ( 奧瑞斯坦汀 F-羥基丙醯胺 -L-丙胺酸 ) ( 實施例 51 ) ( 以與實施例 52 在 15 mg / kg 下所呈現者等效的奧瑞斯坦汀劑量給藥 ) 連同 15 mg / kg 曲妥珠單抗 , 於 3 星期中 , 每星期給藥一次 , 分別在第 1 天、第 8 天及第 15 天。

第 4 圖顯示皮下接種了 BT474 腫瘤之小鼠 ( 就各組而言 , n=10 ) 的腫瘤反應 , 該小鼠經靜脈投用了賦形劑 ; 3.5 mg / kg PBRM-藥物聚合物共軛體 PHF-GA- ( HPV-丙胺酸 ) - ( 曲妥珠單抗 -MCC ) ( 實施例 7 , HPV : 曲妥珠單抗約 19 : 1 至 22 : 1 ) , 於 3 星期中 , 每星期給藥一次 , 分別在第 1 天、第 8 天及第 15 天 ; 10 mg / kg PBRM-藥物聚合物共軛體 PHF-GA- ( HPV-丙胺酸 ) - ( 曲妥珠單抗 -MCC ) ( 實施例 7 , HPV : 曲妥珠單抗約 19 : 1 至 22

: 1) , 以單一劑量, 在第一天給藥; 10 mg / kg PBRM-藥物聚合物共軛體 PHF-GA- ( HPV-丙胺酸 ) - ( 曲妥珠單抗-MCC ) ( 實施例 7, HPV : 曲妥珠單抗約 19 : 1 至 22 : 1 ) , 於 3 星期中, 每星期給藥一次, 分別在第 17 天、第 24 天及第 31 天。

第 5 圖顯示皮下接種了 BT474 腫瘤之小鼠 ( 就各組而言, n=10 ) 的腫瘤反應, 該小鼠經靜脈投用了賦形劑或 7 mg / kg 之 30 kDa PHF-GA- ( HPV-丙胺酸 ) - ( 曲妥珠單抗-Fab ) ( 實施例 60, HPV : 曲妥珠單抗-Fab 約 10 : 1 至 14 : 1 ) , 於 3 星期中, 每星期給藥一次, 分別在第 1 天、第 8 天及第 15 天。

第 6 圖顯示在經靜脈推注投用了 15 mg / kg ( 基於曲妥珠單抗 ) 如實施例 8 之 PBRM-藥物-共軛體 PHF-GA- ( HPV-丙胺酸 ) - ( 曲妥珠單抗-M-(PEG)<sub>12</sub> ) ( HPV : 曲妥珠單抗約 16 : 1 至 18 : 1 ) 後之共軛 HPV 與曲妥珠單抗的血漿 PK。

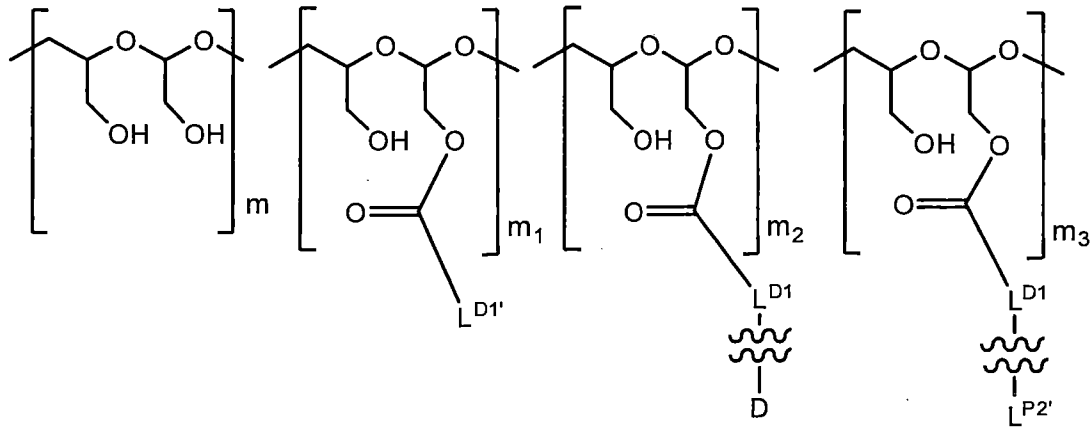
第 7 圖顯示在經靜脈推注投用了 15 mg / kg ( 基於曲妥珠單抗 ) 如實施例 8 之 PBRM-藥物-共軛體 PHF-GA- ( HPV-丙胺酸 ) - ( 曲妥珠單抗-M-(PEG)<sub>12</sub> ) ( HPV : 曲妥珠單抗約 16 : 1 至 18 : 1 ) 後之小鼠各種器官內的 HPV 累積。

第 8 圖顯示皮下接種了 BT474 腫瘤之小鼠 ( 就各組而言, n=10 ) 的腫瘤反應, 該小鼠經靜脈投用了賦形劑; PBRM-藥物聚合物共軛體 PHF-GA- ( 奧瑞斯坦汀 F-經基

丙醯胺-L-丙胺酸) - (曲妥珠單抗-MCC) (實施例 52, 奧瑞斯坦汀 F: 曲妥珠單抗約 24:1 至 28:1); 以及藥物聚合物共軛體 PHF-GA-SS-二甲基-NO<sub>2</sub>- (奧瑞斯坦汀 F-羥基丙醯胺-L-丙胺酸) - (S-S-曲妥珠單抗) (實施例 70, 奧瑞斯坦汀 F: 曲妥珠單抗約 9:1 至 13:1), 於 3 星期中, 以 2 mg/kg 及 4 mg/kg 每星期給藥一次, 分別在第 1 天、第 8 天及第 15 天。

## 七、申請專利範圍：

1. 一種用於與蛋白質基辨識分子 (PBRM) 共軛的式 (Ia) 聚合物支架，該 PBRM 具有大於 40 kDa 的分子量：



(Ia),

其中：


該支架包含具有在 2 kDa 至 40 kDa 範圍內的分子量之聚 (1-羥基甲基乙烯羥基甲基-甲縮醛) (PHF)；

D 在各次出現時係獨立示分子量  $\leq 5$  kDa 的治療劑；

$L^{D1}$  與  $L^{D1'}$  各為包含羰基的部分體，以及  $L^{D1'}$  為包含尚未與 D 之官能基形成共價鍵之官能基的單價部分體，而  $L^{D1}$  為該共價鍵形成後之對應的二價部分體；

—C(=O)- $L^{D1}$ - $\{\}$ -D 中的 —C(=O)- $L^{D1}$ - $\{\}$ - 在各次出現係獨立為第一連結子，其含有生物可降解的鍵，因此當該鍵斷裂時，D 以提供其預定治療效果的活性形式釋離出；以及 —C(=O)- $L^{D1}$ - $\{\}$ -D 中介於  $L^{D1}$  與 D 之間的  $\{\}$ - 示 D 至  $L^{D1}$  的直接或間接的附接；

—C(=O)- $L^{D1}$ - $\{\}$ - $L^{P2'}$  中的 —C(=O)- $L^{D1}$ - $\{\}$ - 在各次出現係獨立為第二連結子，其中， $L^{P2'}$  係含有尚未與 PBRM 之官能

基形成共價鍵之官能基的單價部分體，且  $L^{D1}$  與  $L^{P2'}$  之間的  示  $L^{P2'}$  至  $L^{D1}$  之直接或間接的附接，以及該第二連結子各次出現時係與該第一連結子各次出現時不同；

$m$  示 1 至 300 的整數，

$m_1$  示 1 至 140 的整數，

$m_2$  示 1 至 40 的整數，

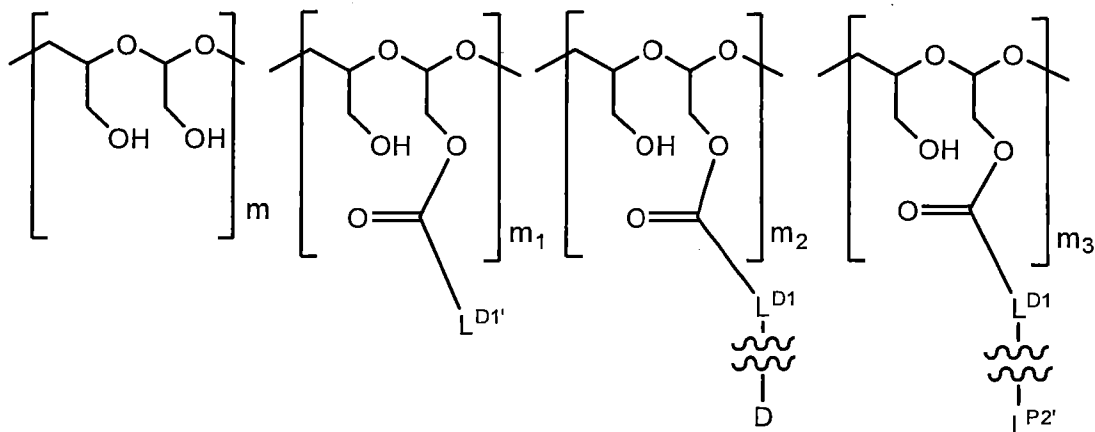
$m_3$  示 1 至 18 的整數，且

$m$ 、 $m_1$ 、 $m_2$  及  $m_3$  的總和係在 15 至約 300 的範圍內。

2. 如申請專利範圍第 1 項之支架，其中，PHF 具有在 6 kDa 至 20 kDa 範圍內的分子量， $m_2$  示 2 至 20 的整數， $m_3$  示 1 至 9 的整數， $m_1$  示 1 至 75 的整數，且  $m$ 、 $m_1$ 、 $m_2$  及  $m_3$  的總和係在約 45 至約 150 的範圍內。

3. 如申請專利範圍第 1 項之支架，其中，PHF 具有在 8 kDa 至 15 kDa 範圍內的分子量， $m_2$  示 2 至 15 的整數， $m_3$  示 1 至 7 的整數， $m_1$  示 1 至 55 的整數，且  $m$ 、 $m_1$ 、 $m_2$  及  $m_3$  的總和係在約 60 至約 110 的範圍內。

4. 一種用於與蛋白質基辨識分子 (PBRM) 共軛的式 (Ia) 聚合物支架，該 PBRM 具有小於 80 kDa 的分子量：



(Ia),

其中：

該支架包含具有在 20 kDa 至 150 kDa 範圍內的分子量之聚（1-羥基甲基乙烯羥基甲基-甲縮醛）（PHF）；

D 在各次出現時係獨立示分子量  $\leq 5$  kDa 的治療劑；

$L^{D1}$  與  $L^{D1'}$  各為包含羰基的部分體，以及  $L^{D1'}$  為包含尚未與 D 之官能基形成共價鍵之官能基的單價部分體，而  $L^{D1}$  為該共價鍵形成後之對應的二價部分體；

$\text{—C(=O)—}L^{D1}\text{—}\{\!\!\!\}\text{—D}$  中的  $\text{—C(=O)—}L^{D1}\text{—}\{\!\!\!\}$  在各次出現係獨立為第一連結子，其含有生物可降解的鍵，因此當該鍵斷裂時，D 以提供其預定治療效果的活性形式釋離出；以及  $\text{—C(=O)—}L^{D1}\text{—}\{\!\!\!\}\text{—D}$  中介於  $L^{D1}$  與 D 之間的  $\{\!\!\!\}$  示 D 至  $L^{D1}$  的直接或間接的附接；

$\text{—C(=O)—}L^{D1}\text{—}\{\!\!\!\}\text{—}L^{P2'}$  中的  $\text{—C(=O)—}L^{D1}\text{—}\{\!\!\!\}$  在各次出現係獨立為第二連結子，其中， $L^{P2'}$  係含有尚未與 PBRM 之官能基形成共價鍵之官能基的單價部分體，且  $L^{D1}$  與  $L^{P2'}$  之間的  $\{\!\!\!\}$  示  $L^{P2'}$  至  $L^{D1}$  的直接或間接的附接，以及該第二連結子各次出現時係與該第一連結子各次出現時不同；

m 示 1 至 1100 的整數，

$m_1$  示 1 至 330 的整數，

$m_2$  示 3 至 150 的整數，

$m_3$  示 1 至 55 的整數，且

$m$ 、 $m_1$ 、 $m_2$  及  $m_3$  的總和係在 150 至約 1100 的範圍內。

5. 如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之支架，其中， $L^{P2}$  之官能基係選自： $-SR^P$ 、 $-S-S-LG$ 、順丁烯二醯亞胺基、以及鹵基，其中， $LG$  係離去基且  $R^P$  示 H 或硫保護基。

6. 如申請專利範圍第 5 項之支架，其中， $L^{D1}$  與  $L^{D1'}$  各為包含  $-X-(CH_2)_v-C(=O)-$ ，而  $X$  係直接連接至  $-C(=O)-L^{D1}$  或  $-C(=O)-L^{D1'}$  之羰基，其中  $X$  示  $CH_2$ 、 $O$ 、或  $NH$ ，且  $v$  示 1 至 6 的整數。

7. 如申請專利範圍第 6 項之支架，其中， $L^{P2'}$  含有生物可降解的鍵。

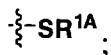
8. 如申請專利範圍第 7 項之支架，其中， $D$  在各次出現時獨立選自：長春花生物鹼類、奧瑞斯坦汀類 (auristatins)、土布立辛類 (tubulysins)、倍癌黴素類 (duocarmycins)、PI3 激酶抑制劑、MEK 抑制劑、KSP 抑制劑以及彼等的類似物。

9. 如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之支架，其中， $-L^{D1}-L^{P2'}$  包含終端基  $W^P$ ，其中各  $W^P$  獨立地示：

(1)



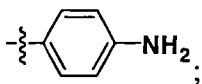
(2)



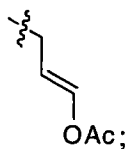
(3)



(4)



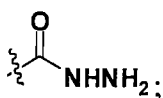
(5)



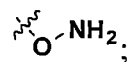
(6)



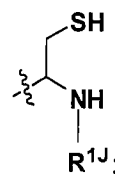
(7)



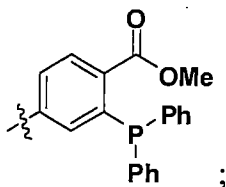
(8)



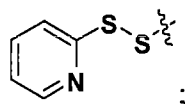
(9)



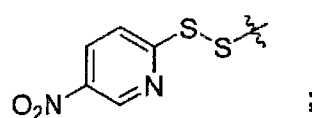
(10)



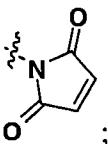
(11)



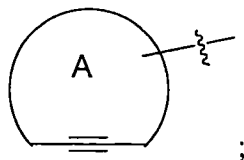
(12)



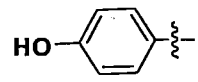
(13)



(14)



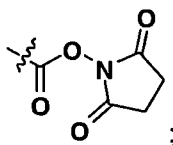
(15)



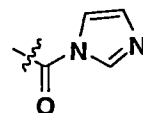
(16)



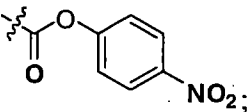
(17)



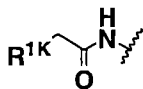
(18)



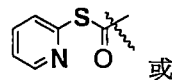
(19)



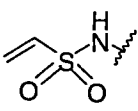
(20)



(21)

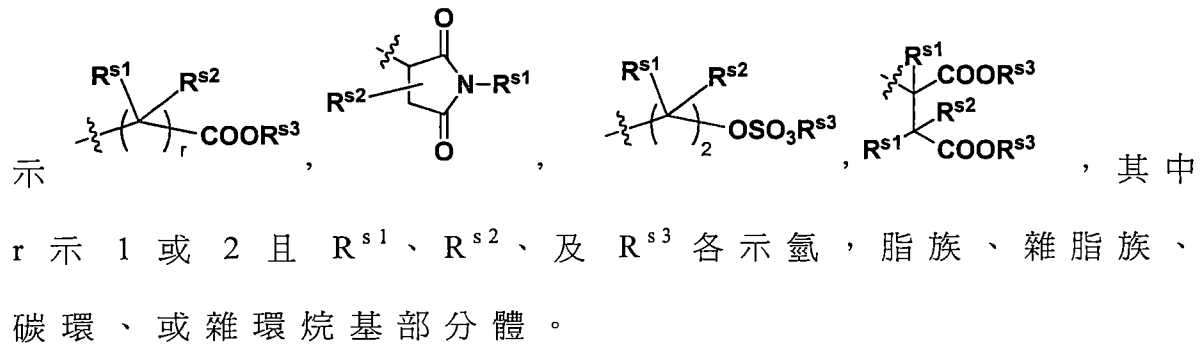


(22)



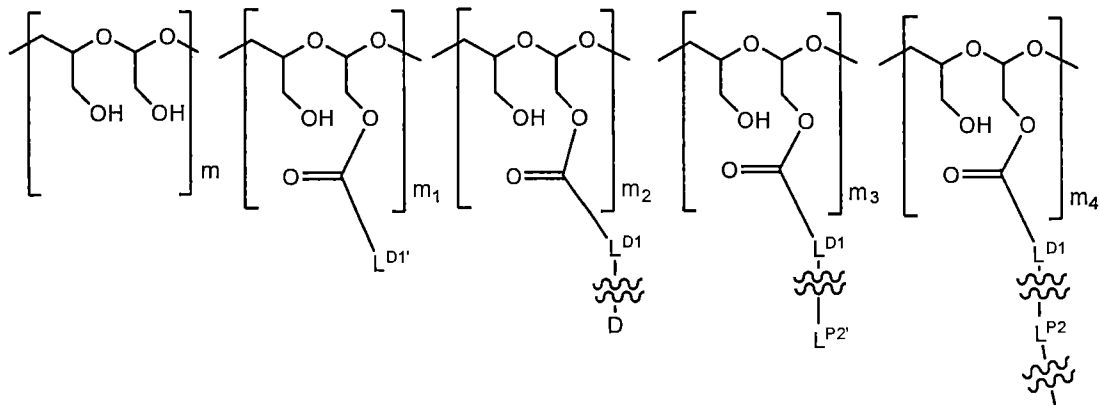
其中， $R^{1K}$  示離去基；環 A 示環烷基或雜環烷基， $R^{1J}$  示氫，脂族、雜脂族、碳環、或雜環烷基部分體；以及  $R^{1A}$





10. 一種共軛體，包含抗體與一或多個連結至該抗體之載  $D$  的聚合物支架，其中，各聚合物支架具有式

(Ic) :



(Ic),

其中：

該抗體具有大於 40 kDa 的分子量；

$D$  在各次出現時係獨立示分子量  $\leq 5$  kDa 的治療劑；

各載  $D$  的聚合物支架包含具有在約 2 kDa 至約 40 kDa 範圍內的分子量之聚(1-羥基甲基乙烯羥基甲基-甲縮醛)(PHF)；

$L^{D1}$  與  $L^{D1'}$  各為包含羰基的部分體，以及  $L^{D1'}$  為包含尚未與  $D$  之官能基形成共價鍵之官能基的單價部分體，而  $L^{D1}$  為該共價鍵形成後之對應的二價部分體；

—C(=O)- $L^{D1}$ - $\{\}$ - $D$  中的 —C(=O)- $L^{D1}$ - $\{\}$ - 在各次出現係獨

立為第一連結子，其含有生物可降解的鍵，因此當該鍵斷裂時，D 以提供其預定治療效果的活性形式釋離出；以及  $\text{---C(=O)-L}^{D1}\text{---}$  中介於  $L^{D1}$  與 D 之間的  $\text{---}$  示 D 至  $L^{D1}$  的直接或間接的附接；

$\text{---C(=O)-L}^{D1}\text{---L}^{P2'}$  中的  $\text{---C(=O)-L}^{D1}\text{---}$  在各次出現係獨立為第二連結子，其中， $L^{D1}$  與  $L^{P2'}$  之間的  $\text{---}$  示  $L^{P2'}$  至  $L^{D1}$  之直接或間接的附接，以及該第二連結子各次出現時係與該第一連結子各次出現時不同；

$\text{---C(=O)-L}^{D1}\text{---L}^{P2}\text{---}$  在各次出現係獨立為將各載 D 的聚合物支架連結至該抗體之第三連結子，

$L^{P2'}$  係含有尚未與該抗體之官能基形成共價鍵之官能基的單價部分體，而  $L^{P2}$  為該共價鍵形成後之對應的二價部分體，以及當該共價鍵在  $L^{P2'}$  之官能基與該抗體之官能基間形成後，附接至  $L^{P2}$  的終端  $\text{---}$  係示  $L^{P2}$  至該抗體之直接或間接的附接，以及該第三連結子各次出現時係與該第一連結子各次出現時不同；

$m$  示 1 至 300 的整數，

$m_1$  示 1 至 140 的整數，

$m_2$  示 1 至 40 的整數，

$m_3$  示 0 至 18 的整數，

$m_4$  示 1 至 10 的整數，且

$m$ 、 $m_1$ 、 $m_2$ 、 $m_3$  及  $m_4$  的總和在 15 至 300 的範圍內；

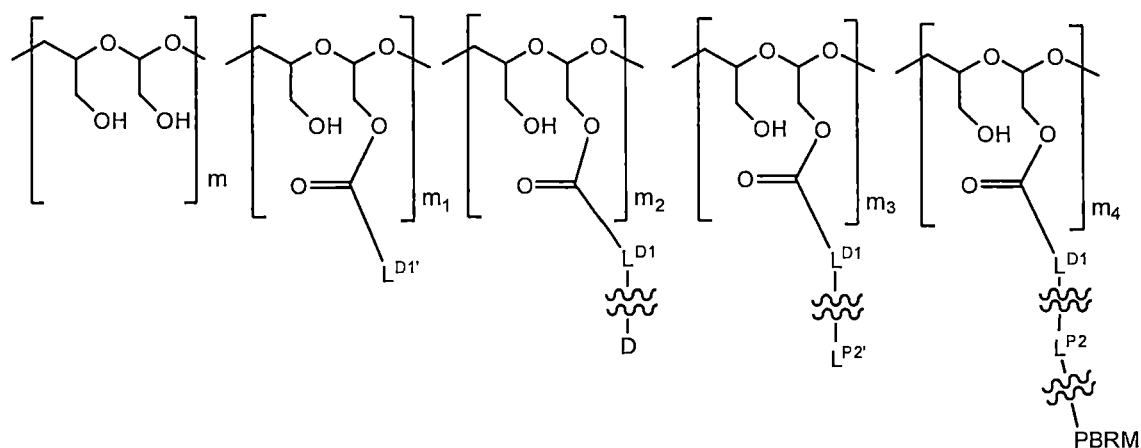
先決條件為：連結至該抗體之  $L^{P2}$  的總數為 10 或更小。

11. 如申請專利範圍第 10 項之共軛體，其中， $m$ 、

$m_1$ 、 $m_2$ 、 $m_3$  及  $m_4$  的總和在 45 至 150 的範圍內， $m_1$  示 1 至 75 的整數、 $m_2$  示 2 至 20 的整數， $m_3$  示 1 至 9 的整數，且 PHF 具有在約 6 kDa 至約 20 kDa 範圍內的分子量。

12. 如申請專利範圍第 10 項之共軛體，其中， $m$ 、 $m_1$ 、 $m_2$ 、 $m_3$  及  $m_4$  的總和在 60 至 110 的範圍內， $m_1$  示 1 至 55 的整數、 $m_2$  示 2 至 15 的整數， $m_3$  示 1 至 7 的整數，且 PHF 具有在約 8 kDa 至約 15 kDa 範圍內的分子量。

13. 一種共軛體，包含連結至載 D 的聚合物支架之抗體或抗體片段，該共軛體具有式 (Ib)：



(Ib),

其中：

PBRM 為抗體或抗體片段；

D 在各次出現時係獨立示分子量  $\leq 5$  kDa 的治療劑；

該載 D 的聚合物支架包含具有在約 20 kDa 至約 150 kDa 範圍內的分子量之聚(1-羥基甲基乙烯羥基甲基-甲縮醛) (PHF)；

$L^{D1}$  與  $L^{D1'}$  各為包含羰基的部分體，以及  $L^{D1'}$  為包含尚未與 D 之官能基形成共價鍵之官能基的單價部分體，而  $L^{D1}$  為該共價鍵形成後之對應的二價部分體；

$\text{—C(=O)-L}^{D1}\text{—}\{\!\!\!\}\text{—D}$  中的  $\text{—C(=O)-L}^{D1}\text{—}\{\!\!\!\}$  在各次出現係獨立為第一連結子，其含有生物可降解的鍵，因此當該鍵斷裂時，D 以提供其預定治療效果的活性形式釋離出；以及  $\text{—C(=O)-L}^{D1}\text{—}\{\!\!\!\}\text{—D}$  中介於  $L^{D1}$  與 D 之間的  $\{\!\!\!\}$  示 D 至  $L^{D1}$  的直接或間接的附接；

$\text{—C(=O)-L}^{D1}\text{—}\{\!\!\!\}\text{—L}^{P2'}$  中的  $\text{—C(=O)-L}^{D1}\text{—}\{\!\!\!\}$  在各次出現係獨立為第二連結子， $L^{P2'}$  係含有尚未與該 PBRM 之官能基形成共價鍵之官能基的單價部分體， $L^{D1}$  與  $L^{P2'}$  之間的  $\{\!\!\!\}$  示  $L^{P2'}$  至  $L^{D1}$  之直接或間接的附接，以及該第二連結子各次出現時係與該第一連結子各次出現時不同；

$\text{—C(=O)-L}^{D1}\text{—}\{\!\!\!\}\text{—L}^{P2}\text{—}\{\!\!\!\}\text{—PBRM}$  中的  $\text{—C(=O)-L}^{D1}\text{—}\{\!\!\!\}\text{—L}^{P2}\text{—}\{\!\!\!\}$  在各次出現係獨立為將該載 D 的聚合物支架連結至該 PBRM 之第三連結子，

$L^{P2}$  係含有尚未與該 PBRM 之官能基形成共價鍵之官能基的單價部分體，以及當該共價鍵在  $L^{P2'}$  之官能基與該 PBRM 之官能基間形成後，附接至  $L^{P2}$  的終端  $\{\!\!\!\}$  係示  $L^{P2}$  至該 PBRM 之直接或間接的附接，以及該第三連結子各次出現時係與該第一連結子各次出現時不同，

$m$  示 1 至 1100 的整數，

$m_1$  示 1 至 330 的整數，

$m_2$  示 3 至 150 的整數，

$m_3$  示 0 至 55 的整數，

$m_4$  示 1 至 30 的整數，且

$m$ 、 $m_1$ 、 $m_2$ 、 $m_3$  及  $m_4$  的總和在 150 至 1100 的範圍內。

14. 如申請專利範圍第 13 項之共軛體，其中，PHF 具有在 40 kDa 至 150 kDa 範圍內的分子量， $m_1$  示 1 至 330 的整數， $m_2$  示 4 至 150 的整數， $m_3$  示 1 至 55 的整數， $m_4$  示 1 至 30 的整數，且  $m$ 、 $m_1$ 、 $m_2$ 、 $m_3$  及  $m_4$  的總和係在約 300 至約 1100 的範圍內。

15. 如申請專利範圍第 13 項之共軛體，其中，PHF 具有在 50 kDa 至 100 kDa 範圍內的分子量， $m_1$  示 1 至 220 的整數， $m_2$  示 5 至 100 的整數， $m_3$  示 1 至 40 的整數， $m_4$  示 1 至 20 的整數，且  $m$ 、 $m_1$ 、 $m_2$ 、 $m_3$  及  $m_4$  的總和係在約 370 至約 740 的範圍內。

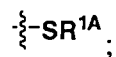
16. 如申請專利範圍第 10 至 15 項中任一項之共軛體，其中，D 在各次出現時獨立選自：長春花生物鹼類、奧瑞斯坦汀類（auristatins）、土布立辛類（tubulysins）、倍癌黴素類（duocarmycins）、PI3 激酶抑制劑、MEK 抑制劑、KSP 抑制劑以及彼等的類似物。

17. 如申請專利範圍第 10 至 15 項中任一項之共軛體，其中， $\text{---L}^{D1}\text{---}\{\!\!\!\}\text{---L}^{P2'}\text{---}$  包含終端基  $W^P$ ，其中各  $W^P$  獨立地示：

(1)



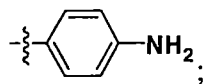
(2)



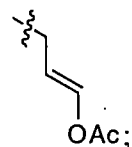
(3)



(4)



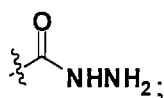
(5)



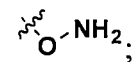
(6)



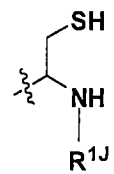
(7)



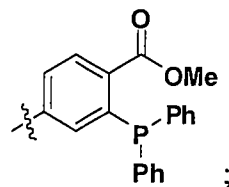
(8)



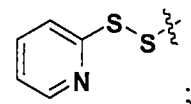
(9)



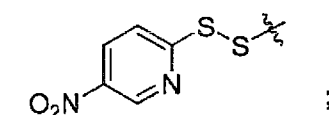
(10)



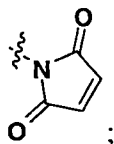
(11)



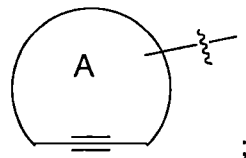
(12)



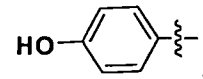
(13)



(14)



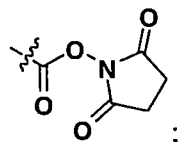
(15)



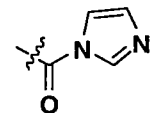
(16)



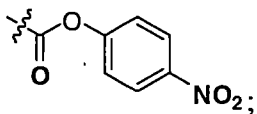
(17)



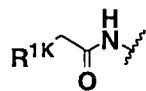
(18)



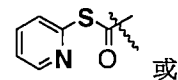
(19)



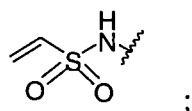
(20)



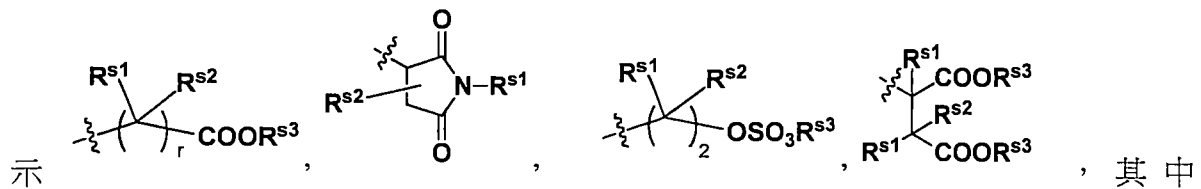
(21)



(22)



其中， $\text{R}^{1K}$  示離去基；環 A 示環烷基或雜環烷基， $\text{R}^{1J}$  示氫，脂族、雜脂族、碳環、或雜環烷基部分體；以及  $\text{R}^{1A}$



$r$  示 1 或 2 且  $R^{s1}$ 、 $R^{s2}$ 、及  $R^{s3}$  各示氫，脂族、雜脂族、碳環、或雜環烷基部分體。

18. 如申請專利範圍第 10 至 15 項中任一項之共軛體，其中，該第三連結子中的各  $\text{---L}^{D1}\text{---}\{\!\!\!\}\text{---L}^{P2}\text{---}$  獨立地示

$\text{---X}^P\text{---M}^{P1}\text{---Y}^P\text{---M}^{P2}\text{---Z}^P\text{---M}^{P3}\text{---Q}^P\text{---M}^{P4}\text{---}$ ，而  $X^P$  係直接連接至  $\text{---C(=O)\text{---L}^{D1}\text{---}\{\!\!\!\}\text{---}$  的羰基上且  $M^{P4}$  係直接連接至該抗體上，

其中，

$X^P$  示  $\text{---O\text{---}}$ 、 $\text{---S\text{---}}$ 、 $\text{---N(R}^1\text{)\text{---}}$ 、或是不存在，其中  $R^1$  示氫，脂族、雜脂族、碳環、或雜環烷基部分體，

$\text{---C(=O)R}^{1B}$ 、 $\text{---C(=O)OR}^{1B}$ ，或  $\text{---SO}_2R^{1B}$ ，或是  $\text{---N(R}^1\text{)\text{---}}$  示雜環烷基部分體，其中  $R^{1B}$  示氫，脂族、雜脂族、碳環、或雜環烷基部分體；

$Y^P$ 、 $Z^P$ 、以及  $Q^P$  各自獨立為不存在或示生物可降解

的連結子部分體，選自： $\text{---S\text{---S\text{---}}$ 、 $\text{---C(=O)O\text{---}}$ 、 $\text{---C(=O)NR}^2\text{---}$ 、

$\text{---OC(=O)\text{---}}$ 、 $\text{---NR}^2\text{C(=O)\text{---}}$ 、 $\text{---OC(=O)O\text{---}}$ 、 $\text{---OC(=O)NR}^2\text{---}$ 、

$\text{---NR}^2\text{C(=O)O\text{---}}$ 、 $\text{---NR}^2\text{C(=O)NR}^3$ 、 $\text{---C(OR}^2\text{)O\text{---}}$ 、 $\text{---C(OR}^2\text{)S\text{---}}$ 、

$\text{---C(OR}^2\text{)NR}^3\text{---}$ 、 $\text{---C(SR}^2\text{)O\text{---}}$ 、 $\text{---C(SR}^2\text{)S\text{---}}$ 、 $\text{---C(SR}^2\text{)NR}^3\text{---}$ 、

$\text{---C(NR}^2R^3\text{)O\text{---}}$ 、 $\text{---C(NR}^2R^3\text{)S\text{---}}$ 、 $\text{---C(NR}^2R^3\text{)NR}^4\text{---}$ 、 $\text{---C(=O)S\text{---}}$ 、

$\text{---SC(=O)\text{---}}$ 、 $\text{---SC(=O)S\text{---}}$ 、 $\text{---OC(=O)S\text{---}}$ 、 $\text{---SC(=O)O\text{---}}$ 、


$\text{---C(=S)S\text{---}}$ 、 $\text{---SC(=S)\text{---}}$ 、 $\text{---OC(=S)\text{---}}$ 、 $\text{---C(=S)O\text{---}}$ 、 $\text{---SC(=S)O\text{---}}$ 、


$\text{---OC(=S)S\text{---}}$ 、 $\text{---OC(=S)O\text{---}}$ 、 $\text{---SC(=S)S\text{---}}$ 、 $\text{---C(=NR}^2\text{)O\text{---}}$ 、

$\text{---C(=NR}^2\text{)S\text{---}}$ 、 $\text{---C(=NR}^2\text{)NR}^3\text{---}$ 、 $\text{---OC(=NR}^2\text{)\text{---}}$ 、 $\text{---SC(=NR}^2\text{)\text{---}}$ 、

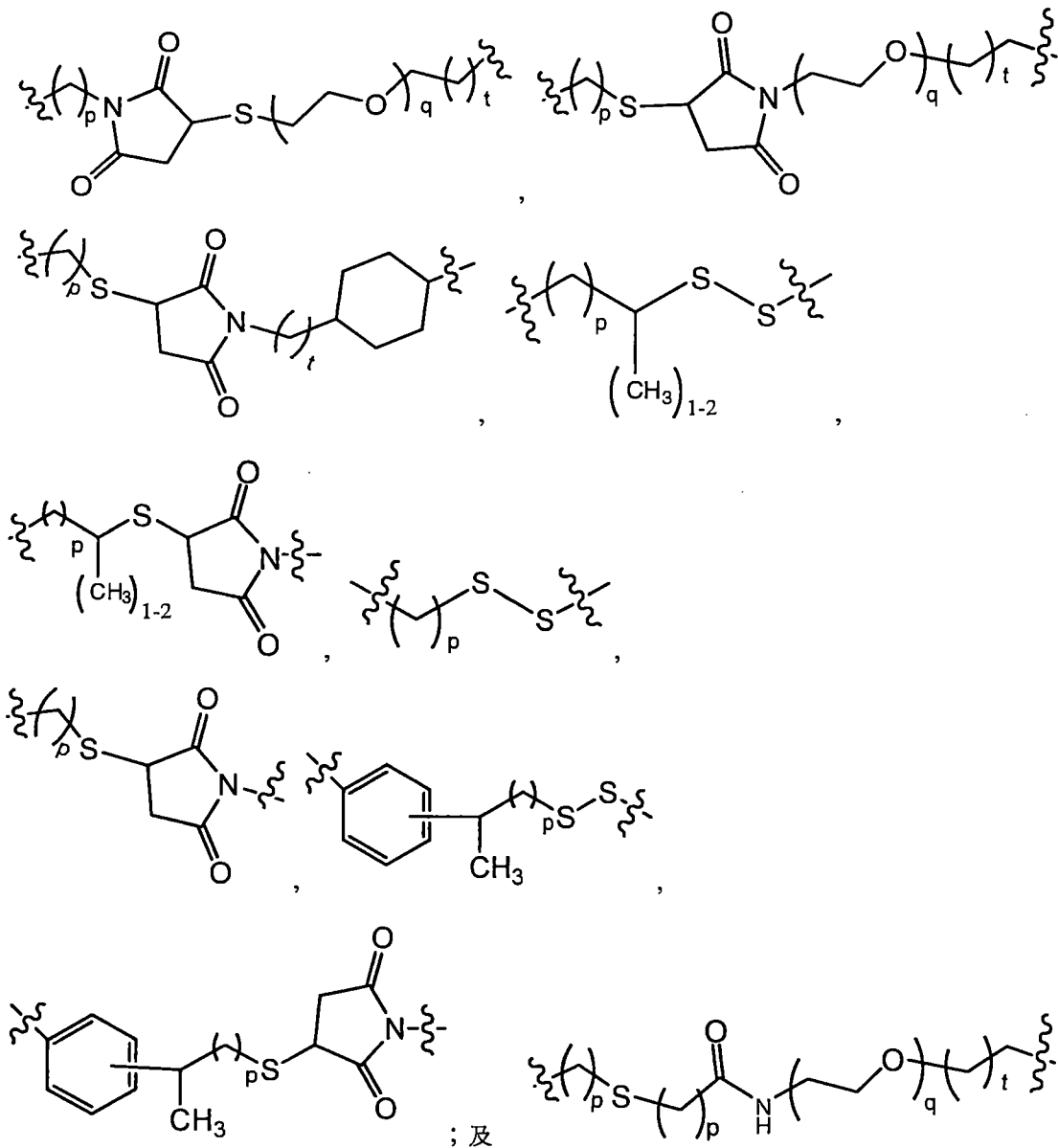
-NR<sup>3</sup>C(=NR<sup>2</sup>)-、-NR<sup>2</sup>SO<sub>2</sub>-、-NR<sup>2</sup>NR<sup>3</sup>-、-C(=O)NR<sup>2</sup>NR<sup>3</sup>-、  
 -NR<sup>2</sup>NR<sup>3</sup>C(=O)-、-OC(=O)NR<sup>2</sup>NR<sup>3</sup>-、-NR<sup>2</sup>NR<sup>3</sup>C(=O)O-、  
 -C(=S)NR<sup>2</sup>NR<sup>3</sup>-、-NR<sup>2</sup>NR<sup>3</sup>C(=S)-、-C(=NR<sup>4</sup>)NR<sup>2</sup>NR<sup>3</sup>-、  
 -NR<sup>2</sup>NR<sup>3</sup>C(=NR<sup>4</sup>)-、-O(N=CR<sup>3</sup>)-、-(CR<sup>3</sup>=N)O-、  
 -C(=O)NR<sup>2</sup>-(N=CR<sup>3</sup>)-、-(CR<sup>3</sup>=N)-NR<sup>2</sup>C(=O)-、-SO<sub>3</sub>-、  
 -NR<sup>2</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>-、-SO<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>-、以及聚醯胺，其中，在各次出現時，R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及R<sup>4</sup>各自獨立示氫或脂族、雜脂族、碳環、或雜環的部分體，或是在各次出現時，-NR<sup>2</sup>-或  
 -NR<sup>2</sup>NR<sup>3</sup>-示雜環烷基部分體；且

M<sup>P1</sup>、M<sup>P2</sup>、M<sup>P3</sup>、及 M<sup>P4</sup> 各自獨立為不存在或示非生物可降解的連結子部分體，選自：烷基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯基、雜炔基、碳環部分體、雜環基部分體、以及彼等之組合，且 M<sup>P1</sup>、M<sup>P2</sup>、及 M<sup>P3</sup> 各自任意含有一或多個-(C=O)-，但不含有任何前述之生物可降解的連結子部分體；

先決條件為：就各個連結至該抗體的  
 —L<sup>D1</sup>--L<sup>P2</sup>—而言，X<sup>P</sup>、Y<sup>P</sup>、Z<sup>P</sup>、及 Q<sup>P</sup> 中至少有一者非為不存在的。

19. 如申請專利範圍第 18 項之共軛體，其中，該第三連結子中的各 —L<sup>D1</sup>--L<sup>P2</sup>—獨立包括下列結構式中之一者：





其中， $q$  示 0 至 12 的整數且  $p$  及  $t$  各自獨立示 0 至 3 的整數。

20. 如申請專利範圍第 10 至 15 項中任一項之共軛體，其中， $L^{P2}$  之官能基係選自： $-SR^P$ 、 $-S-S-LG$ 、順丁烯二醯亞胺基、以及鹵基，其中， $LG$  係離去基且  $R^P$  示 H 或硫保護基。

21. 如申請專利範圍第 10 至 15 項中任一項之共軛體，其中， $L^{D1}$  與  $L^{D1}$  各包含  $-X-(CH_2)_v-C(=O)-$ ，而  $X$  係

直接連接至  $\text{—C(=O)—L}^{D1}\text{—}\left\{\begin{array}{c} \text{X} \\ \text{X} \\ \text{X} \end{array}\right\}\text{—}$  或  $\text{—C(=O)—L}^{D1}\text{—}$

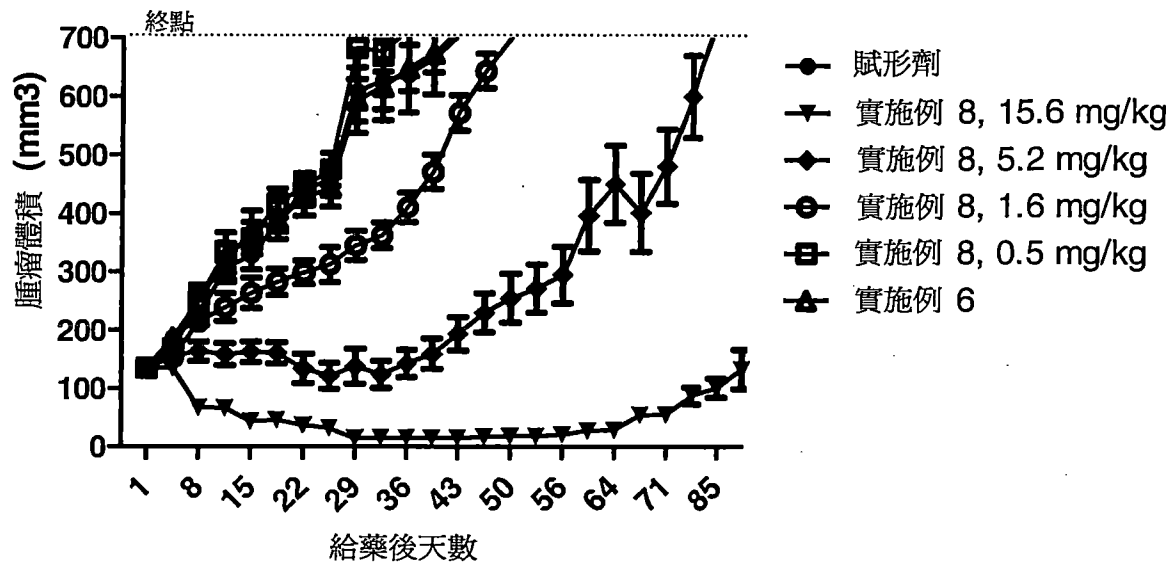
的羰基，其中 X 示  $\text{CH}_2$ 、O、或 NH，且 v 示 1 至 6 的整數。

22. 如申請專利範圍第 10 至 15 項中任一項之共軛體，其中， $\text{L}^{P2}$  含有生物可降解的鍵。

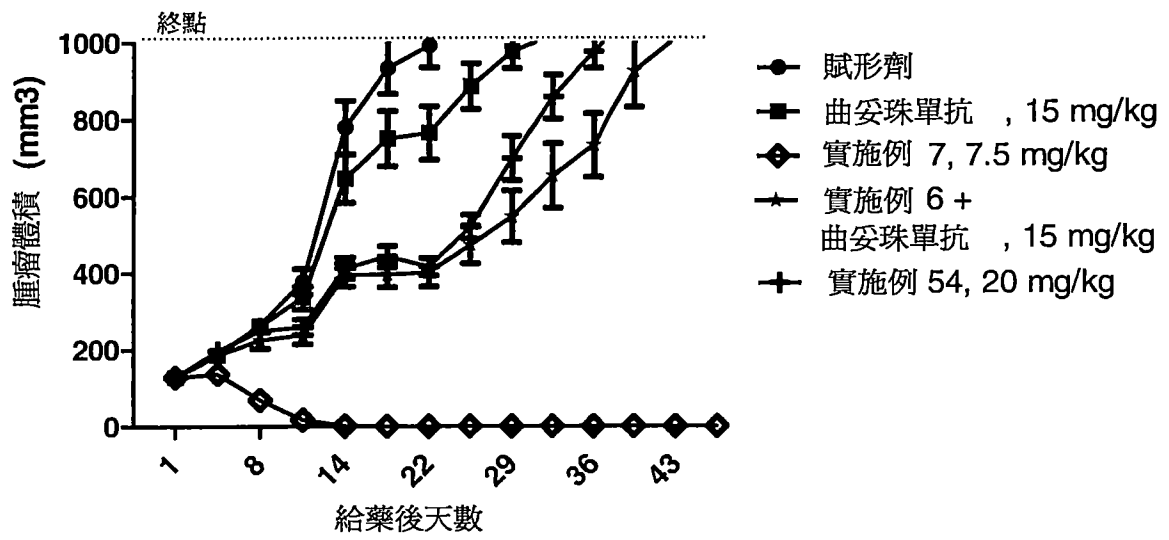
23. 一種藥學組成物，其包含申請專利範圍第 10 至 15 項中任一項之共軛體以及藥學上可接受的載體。

24. 一種申請專利範圍第 10 至 15 項中任一項之共軛體的用途，其係供製造治療有此治療需求之患者的癌症之藥物，其中，該癌症係選自：肛門癌、星細胞瘤、白血病、淋巴瘤、頭及頸部癌、肝癌、睪丸癌、子宮頸癌、肉瘤、血管瘤、食道癌、眼癌、喉癌、口部癌、中皮瘤、皮膚癌、骨髓瘤、口腔癌、直腸癌、咽喉癌、膀胱癌、乳癌、子宮癌、卵巢癌、前列腺癌、肺癌、結腸癌、胰臟癌、腎癌、或胃癌。

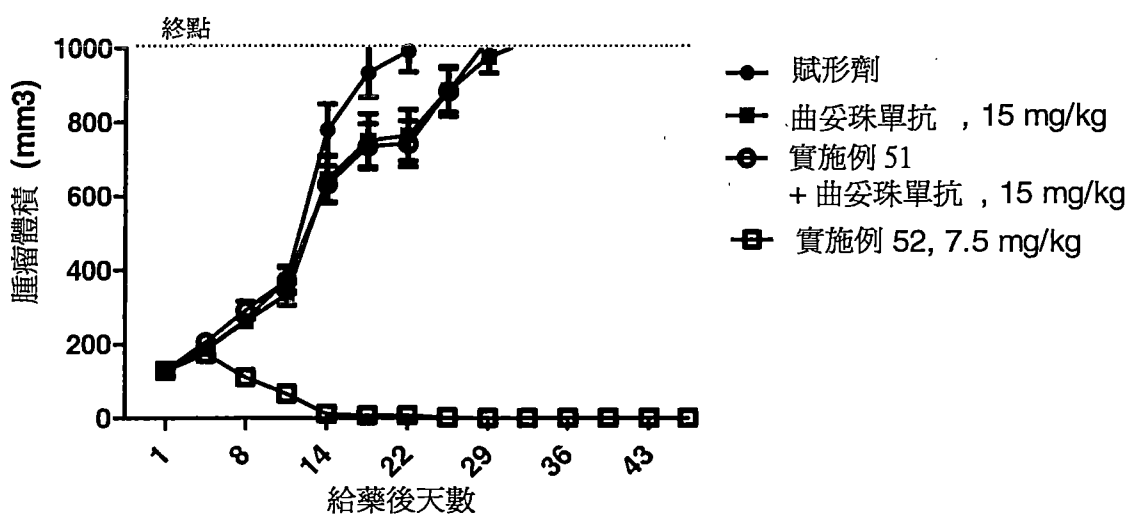
101年12月10日修正頁(本)



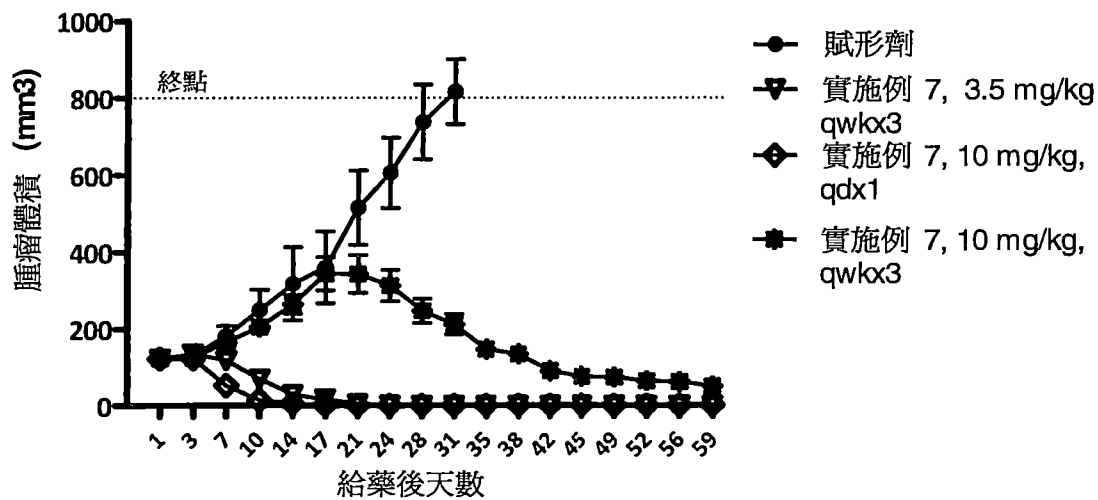
第1圖



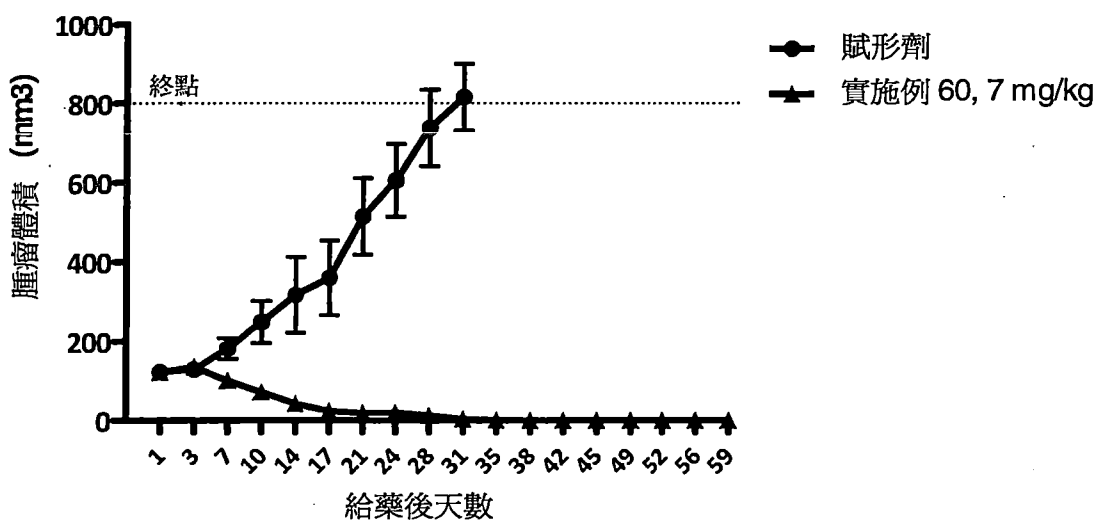
第2圖



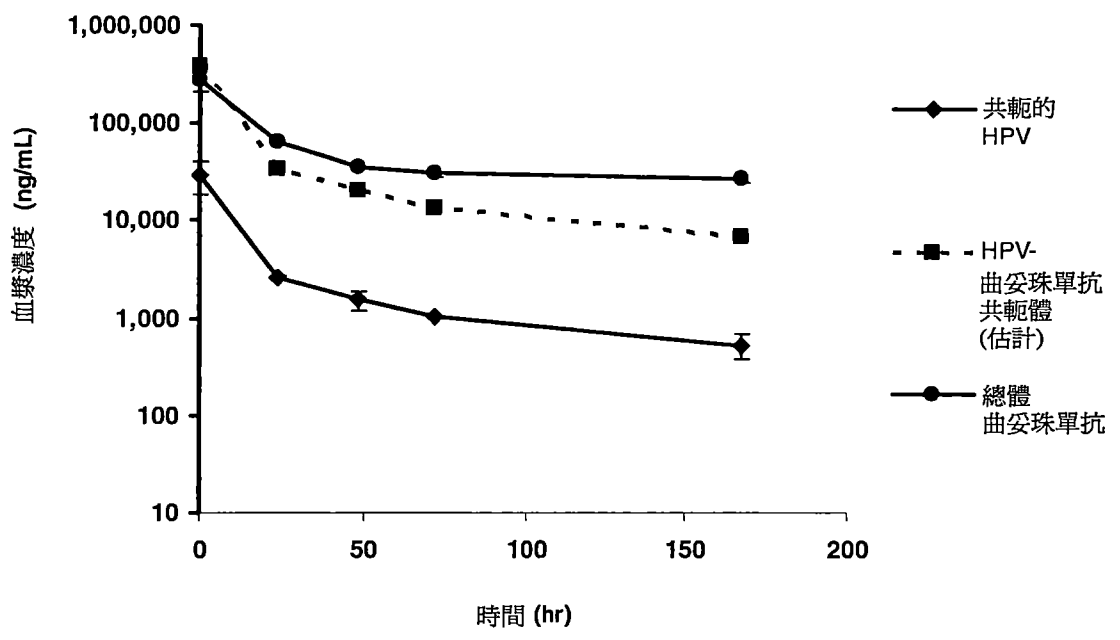
第3圖



第4圖

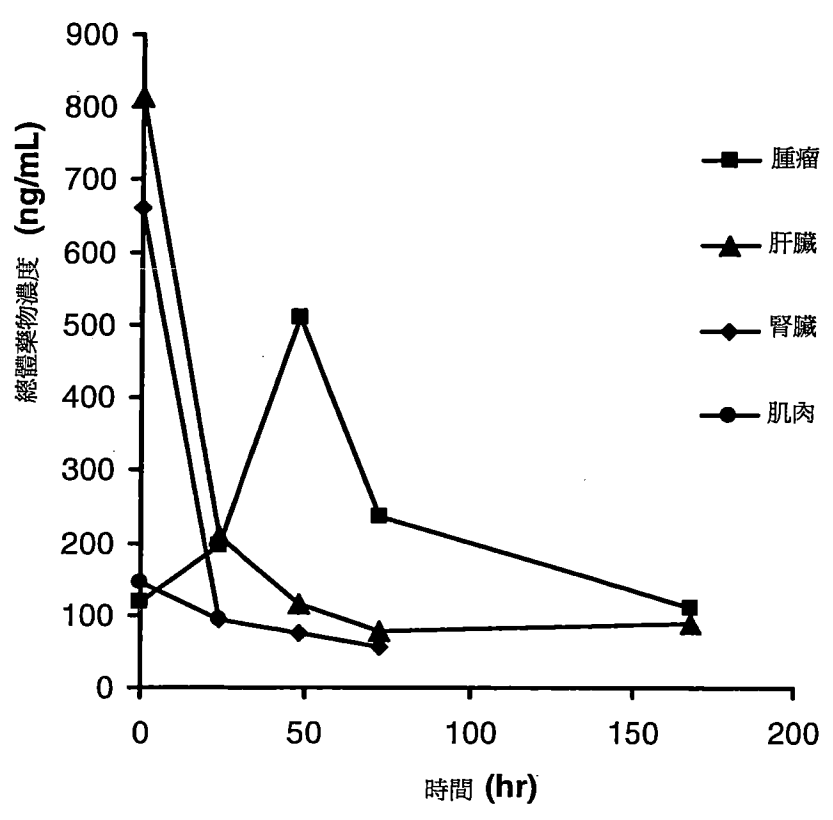


第5圖

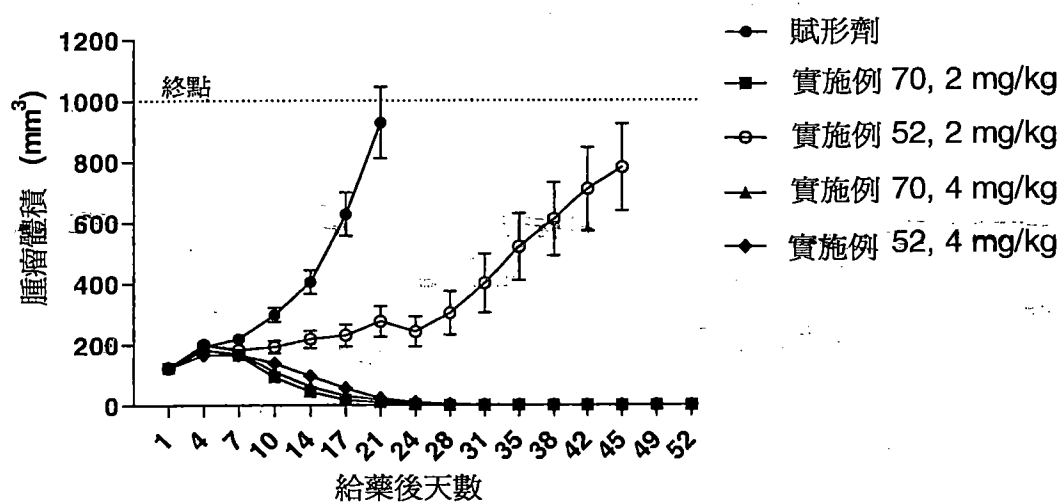


第6圖





第7圖



第8圖